PETRU P. GROZA

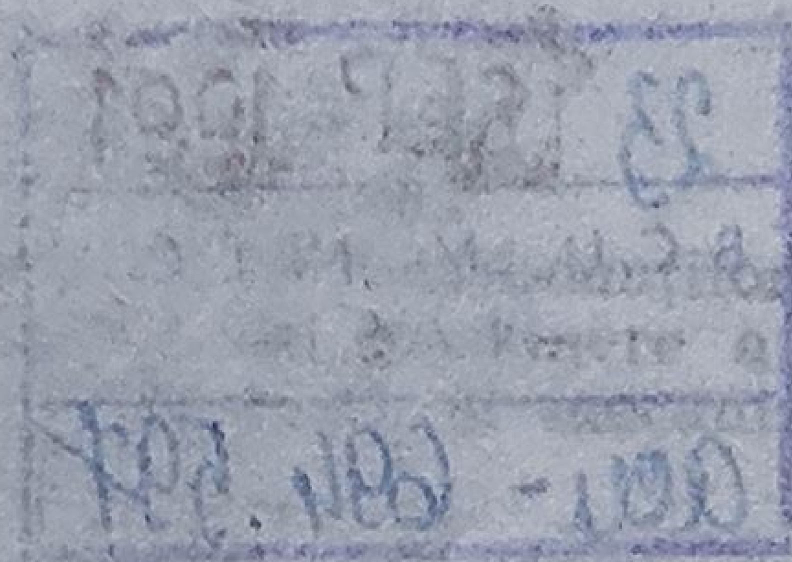
FIZIOLOGIE



EDITURA MEDICALĂ

Prof. dr. doc. PETRU P. GROZA

FIZIOLOGIE







EDITURA MEDICALĂ, BUCUREŞTI
1991

Cuprins

Pag.

Pag.

Pag.

Pag.

PREFAȚĂ

Această Fiziologie se înscrie în seria unora similare publicate de noi în 1966, 1974, 1980, fi nd într-o anumită măsură simplificată prin prezentarea exclusivă a funcțiilor cardinale, dar în rest completată cu date mai actuale, cu dorința de a o aduce la zi. Acest deziderat este desigur pretențios într-un domeniu atît de vast și în care progresul, în anumite direcții, este cîteodată de-a dreptul exploziv, în special în privința reglării circulației, a funcțiilor digestive și a sistemului endocrin, completate în ultimele două decenii substanțial cu cunoștințe noi, ceea ce nu înseamnă că celelalte funcții nu au beneficiat de acest progres.

Această punere la zi se oglindește desigur în măsura intenției cu care a fost scrisă această carte de a contura principalele aspecte de reglare, și nu de a servi cercetătorului specializat într-un domeniu sau altul, sau medicului ce vrea să adîncească anumite cunoștințe, căruia îi stau la dispoziție tratate mai ample de fiziologie, monografii și îndeosebi articolele ce apar în revistele profilate, ce constituie sursele de informații de primă mînă, ce nu pot fi însă utile decît dacă sînt inserate într-un cadru bine conturat de cunoștințe de ansamblu.

Am încercat să dăm materialului o structură unitară, spre a-i imprima o orientare integralistă. Prin aceasta am urmărit să prezentăm fiziologia în primul rînd ca o disciplină de sinteză, așa cum au gîndit-o Claude Bernard, creatorul noțiunii de integrare umorală, Pavlov, care a pus accentul pe funcția integratoare a sistemului nervos, Cannon, care a introdus noțiunea de homeostazie, sau Selye, creatorul conceptului de stres ca un sindrom general de adaptare. În felul acesta am intenționat să contribuim la formarea unei gîndiri sintetice care să ofere posibilitatea de a așeza elementele particulare în ordine, pe schema unui mecanism de reglare. Am căutat să respectăm astfel aspectul fundamental al fiziologiei, disciplină care se ocupă cu studiul separat al funcțiilor, a integrării acestora în organismul întreg și a acestuia în mediul înconjurător.

Mulțumeec doamnei Conf. dr. Elena Nicolescu pentru ajutorul acordat prin întocmirea capitolului „Sîngele".

Nădăjduind că această carte își va atinge ținta, rugăm pe cititori să scuze deficiențele inerente unei tentative de a înmănunchea cunoștințe atît de disparate ca acelea care constituie preocuparea fiziologiei.

Prof. dr. doc. Petru P. Groza

1. SÎNGELE*

FUNCȚIILE SÎNGELUI

Sîngele, componenta cea mai dinamică a mediului intern, este alcătuit din *elemente figurate* (hematii, leucocite, trombocite) și *plasmă* (a cărei compoziție specifică cuprinde substanțe organice și anorganice vehiculate de apă, ca solvent). Prin toate componentele sale, celulare și plasmatice, sîngele îndeplinește în organism funcții importante.

1. *Funcția respiratorie.* Sîngele transportă O_2 fixat la nivelul plămînului către țesuturi și CO_2 rezultat din metabolismul tisular spre plămîni. Acest rol este asigurat de hematii și de plasmă și realizează legătura între respirația pulmonară și respirația tisulară.

2. *Funcția nutritivă.* Sîngele asigură calea principală de transport a principiilor alimentare în forme utilizabile metabolic (aminoacizi, acizi grași, monozaharide) după absorbția lor intestinală. Sîngele constituie deci sursa esențială de substanțe cu rol plastic, funcțional și energetic care asigură pentru toate țesuturile menținerea metabolismului, refacerea uzurii, creșterea și dezvoltarea.

3. *Funcția excretorie.* Sîngele preia cataboliții inutili sau chiar toxici rezultați la nivelul țesuturilor și îi transferă organelor cu rol specializat în prelucrarea și excreția lor (rinichi, ficat, tract digestiv, piele).

4. *Funcția termoreglatorie.* Intervenția sîngelui în menținerea echilibrului dinamic între termogeneză și termoliză se realizează prin mai multe mecanisme :

— este sursă de substrat energetic pentru toate țesuturile. Se află în echilibru cu rezervele energetice din ficat, mușchi, țesut adipos, care constituie sediul unor procese metabolice esențiale în producția de căldură (*termogeneză*) ;

— transportă căldura de la nivelul organelor interne spre suprafața corpului unde participă prin mecanisme complexe la eliminarea căldurii (*termoliză*). Capacitatea termolitică a sîngelui este asigurată de proprietățile fizice ale apei : căldură specifică mare, conductibilitate termică ridicată, căldură latentă de evaporare mare ;

— temperatura sîngelui circulant este un excitant specific pentru anumiți neuroni cu funcție de „termodetectori" din SNC cu rol în realizarea echilibrului dinamic dintre centri nervoși termolitici și termogenetici din hipo-

* Capitol întocmit de conf. dr. E. Nicolescu.

talamus, avînd ca rezultat menținerea constantă a temperaturii corpului (*homeostazie termică*) în cadrul unui mecanism de autoreglare întemeiat pe conexiune inversă (*feedback*) negativ.

5. *Funcția de protecție imunobiologică* este asigurată prin mecanisme generale nespecifice sau specifice de imunitate umorală și celulară, la care participă atît elementele figurate cît și anumite componente ale plasmei sanguine.

6. *Funcția de menținere a echilibrului acido-bazic.* Sîngele contribuie la echilibrarea mecanismelor de producere cu cele de eliminare a ionilor de hidrogen în vederea menținerii constante a pH-ului mediului intern. Această funcție se realizează prin sistemele-tampon din eritrocite, țesuturi și plasmă și prin mecanisme biologice bazate pe capacitatea specială a unor țesuturi și organe de a modifica concentrația de ioni de hidrogen a sîngelui care le irigă.

7. *Funcția de realizare a hemostazei.* Componentele celulare și plasmatice ale sîngelui pot determina oprirea unei sîngerări *(hemostaza)* la nivelul unui vas sanguin mic sau mijlociu. Hemostaza protejează integritatea aparatului circulator și conservă volumul de sînge circulant. Sîngele dispune și de mecanisme de restabilire și menținere a propriei sale fluidități (fibrinoliza) în cadrul unui echilibru fluido-coagulant, dinamic, permanent, care presupune un antagonism funcțional interstimulant între hemostază și fibrinoliză.

8. *Funcția de coordonare humorală.* Diferiți biocatalizatori (enzime, vitamine, hormoni, peptide, amine biogene) ajung pe calea sîngelui la nivelul unor structuri celulare receptive, realizîndu-se astfel posibilitatea de a regla, coordonînd unitar procesele metabolice în țesuturi și organe aflate la distanță variabilă de locul de sinteză și secreție al substanțelor biologic-active. Sîngele contribuie astfel la menținerea homeostaziei.

VOLUMUL SANGUIN

Date cantitative. Volumul sanguin este o parte a mediului intern aflat în echilibru cu celelalte compartimente hidrice ale organismului (fig. 1.1). Cantitatea totală de sînge care ocupă toate compartimentele aparatului cardio-vascular este de aproximativ 5 000 ml la adult, reprezentînd *volemia* normală. Valoarea medie a volumului sanguin la adult raportat la greutatea corporală este de 65—70 ml/kilocorp (8% din greutate). Raportate la suprafața corporală, valorile normale ale volemiei sînt cuprinse între 2 500—3 200 ml/m².

Volumul sanguin (VS) este alcătuit dintr-o componentă celulară — volumul globular (VG) — 45% și o componentă plasmatică — volumul plasmatic (VP) — 55%. VG cuprinde toate elementele figurate din sînge, iar mărimea lui depinde în primul rînd de numărul de hematii. Exprimarea procentuală a VG în raport cu VS total poartă numele de *hematocrit*. Din cele de mai sus rezultă că valoarea normală a hematocritului este de 45% cu mici variații individuale. Hematocritul se determină prin metoda cu același nume bazată pe centrifugarea sîngelui recoltat prin puncție venoasă, la o forță de 2 260 g ($g = 1,11 \times 10^5 \times r \times n^2$) și 3 000 ture/min, timp de 30 min

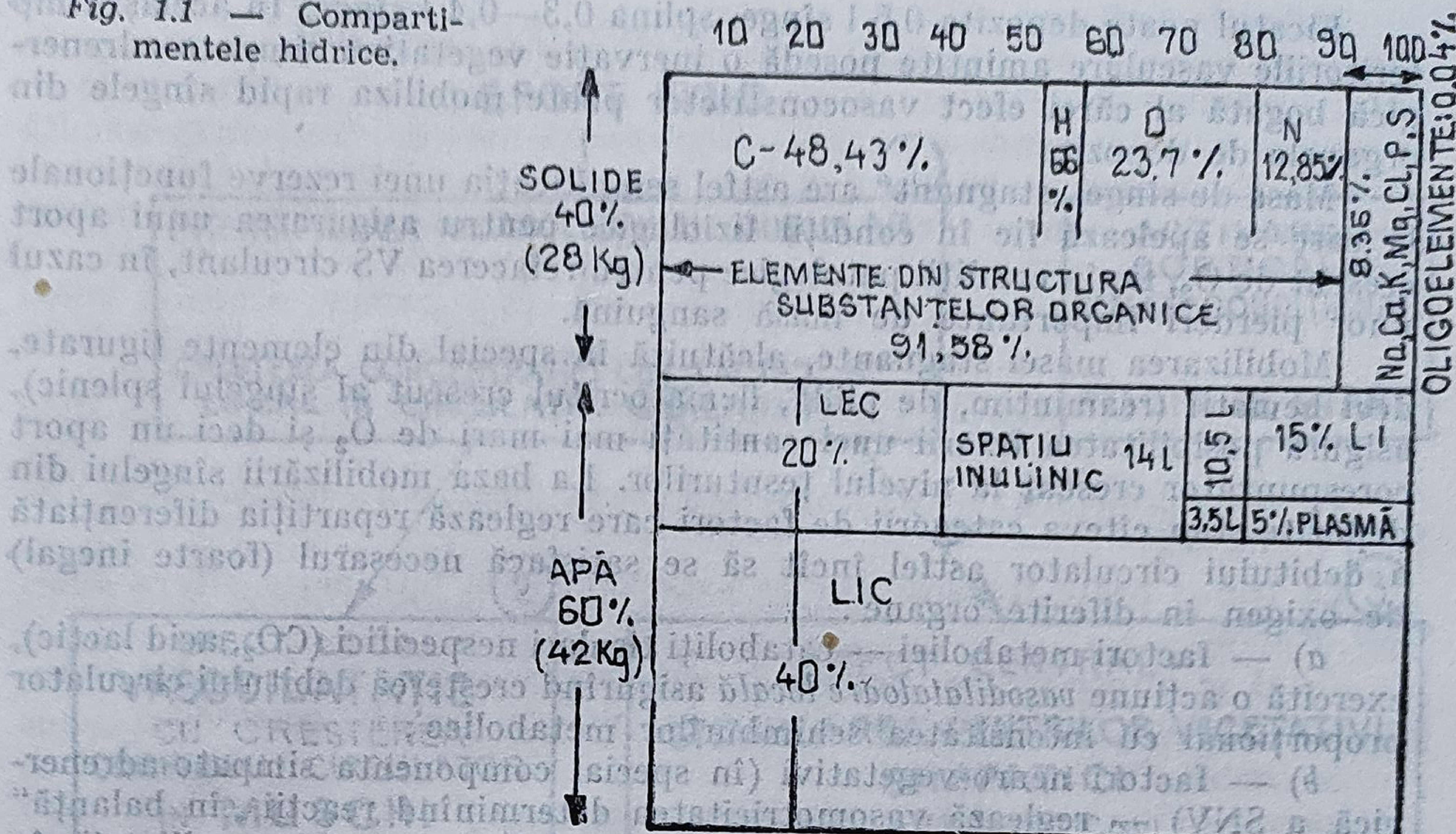


Fig. 1.1 — Compartimentele hidrice.

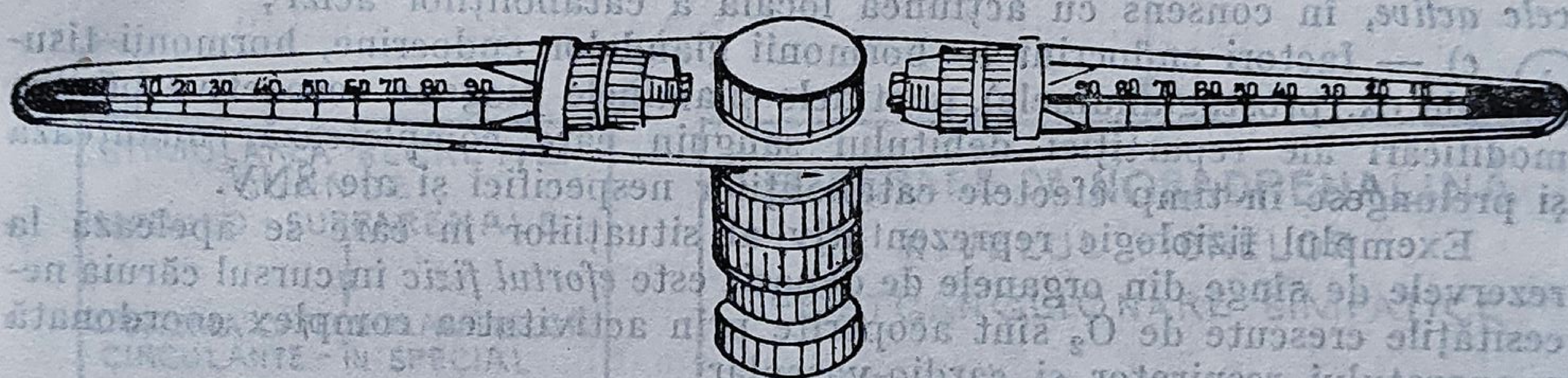


Fig. 1.2 — Dispozitivul de determinare a hematocritului.

într-un dispozitiv care conține două tuburi capilare gradate în 100 diviziuni (fig. 1.2). Limita de separare a elementelor figurate după centrifugare reprezintă valoarea hematocritului. Hematocritul variază în diferite segmente ale aparatului circulator fiind condiționat de particularități ale hemodinamicii în teritoriul respectiv (40% în sîngele arterial, 44% în sîngele venos, 70% în capilarele splenice și numai 15% în unele vase cu calibru mic din parenchimul renal).

Volemia normală presupune atît existența unui volum sanguin total normal cît și o repartiție normală a proporției VG și VP (deci un hematocrit normal), *normovolemia normocitemică.*

Echilibrul masă circulantă—masă stagnantă. Din punctul de vedere al mobilității în diferite teritorii vasculare, VS total cuprinde un *volum circulant* și un *volum „stagnant“*, care în realitate nu stagnează, circulă cu o viteză foarte mică în anumite organe și teritorii cu funcție de „rezervor“. Principalele sedii ale masei sanguine de depozit sînt : splina, ficatul (în general teritoriul visceral *splanhnic*) și plexurile venoase din derm. Patul vascular al acestor teritorii este dotat cu o mare capacitate și distensibilitate.

Ficatul poate depozita 0,5 l sînge, splina 0,3—0,4 l sînge. În același timp teritoriile vasculare amintite posedă o inervație vegetativă simpato-adrenergică bogată al cărei efect vasoconstrictor poate mobiliza rapid sîngele din organele de depozit.

Masa de sînge „stagnant“ are astfel semnificația unei rezerve funcționale la care se apelează fie în condiții fiziologice pentru asigurarea unui aport crescut de O_2, fie în condiții patologice pentru refacerea VS circulant, în cazul unor pierderi importante de masă sanguină.

Mobilizarea masei stagnante, alcătuită în special din elemente figurate, deci hematii (reamintim, de pildă, hematocritul crescut al sîngelui splenic), asigură posibilitatea fixării unei cantități mai mari de O_2 și deci un aport corespunzător crescut la nivelul țesuturilor. La baza mobilizării sîngelui din depozite stau cîteva categorii de factori care reglează repartiția diferențiată a debitului circulator astfel încît să se satisfacă necesarul (foarte inegal) de oxigen în diferite organe:

a) — factori metabolici — cataboliți tisulari nespecifici (CO_2, acid lactic), exercită o acțiune *vasodilatatoare locală* asigurînd creșterea debitului circulator proporțional cu intensitatea schimburilor metabolice;

b) — factori neuro-vegetativi (în special componenta simpato-adrenergică a SNV) — reglează vasomotricitatea determinînd reacții „în balanță“ care presupun *vasoconstricție în teritoriile metabolic inactive* și *vasodilatație în cele active*, în consens cu acțiunea locală a cataboliților acizi;

c) — factori endocrini — hormonii glandelor endocrine, hormonii tisulari (de ex. prostaglandinele), peptidele și aminele biogene vasoactive produc modificări ale repartiției debitului sanguin care completează, nuanțează și prelungesc în timp efectele cataboliților nespecifici și ale SNV.

Exemplul fiziologic reprezentativ al situațiilor în care se apelează la rezervele de sînge din organele de depozit este *efortul fizic* în cursul căruia necesitățile crescute de O_2 sînt acoperite prin activitatea complex coordonată a aparatului respirator și cardio-vascular.

În acest context mecanismele mobilizării masei stagnante joacă un rol important (fig. 1.3).

Volemia este o constantă a homeostaziei, importantă atît pentru menținerea funcțiilor sîngelui cît și pentru hemodinamică (activitatea cardiacă, presiunea arterială, debitul circulator depind în bună măsură de volumul sanguin). Mecanismele de menținere constantă a volemiei sînt inseparabile de reglarea echilibrului hidro-electrolitic și osmotic (pentru volumul plasmatic) și de reglarea hematopoezei.

În ansamblu, mecanismele reglatoare ale volemiei contribuie la realizarea unei concordanțe între capacitatea aparatului circulator și volumul pe care îl conține. Dereglările acestei concordanțe între conținător și conținut determină perturbări ale homeostaziei care pot fi incompatibile cu viața în lipsa unei corecții adecvate și prompte.

METODE DE DETERMINARE A VOLUMULUI SANGUIN (VS)

Metode directe, astăzi abandonate, se bazau pe exsanguinarea experimentală a animalelor (metoda Welcker) și au fost verificate de către Bischoff pe condamnați la moarte prin decapitare.

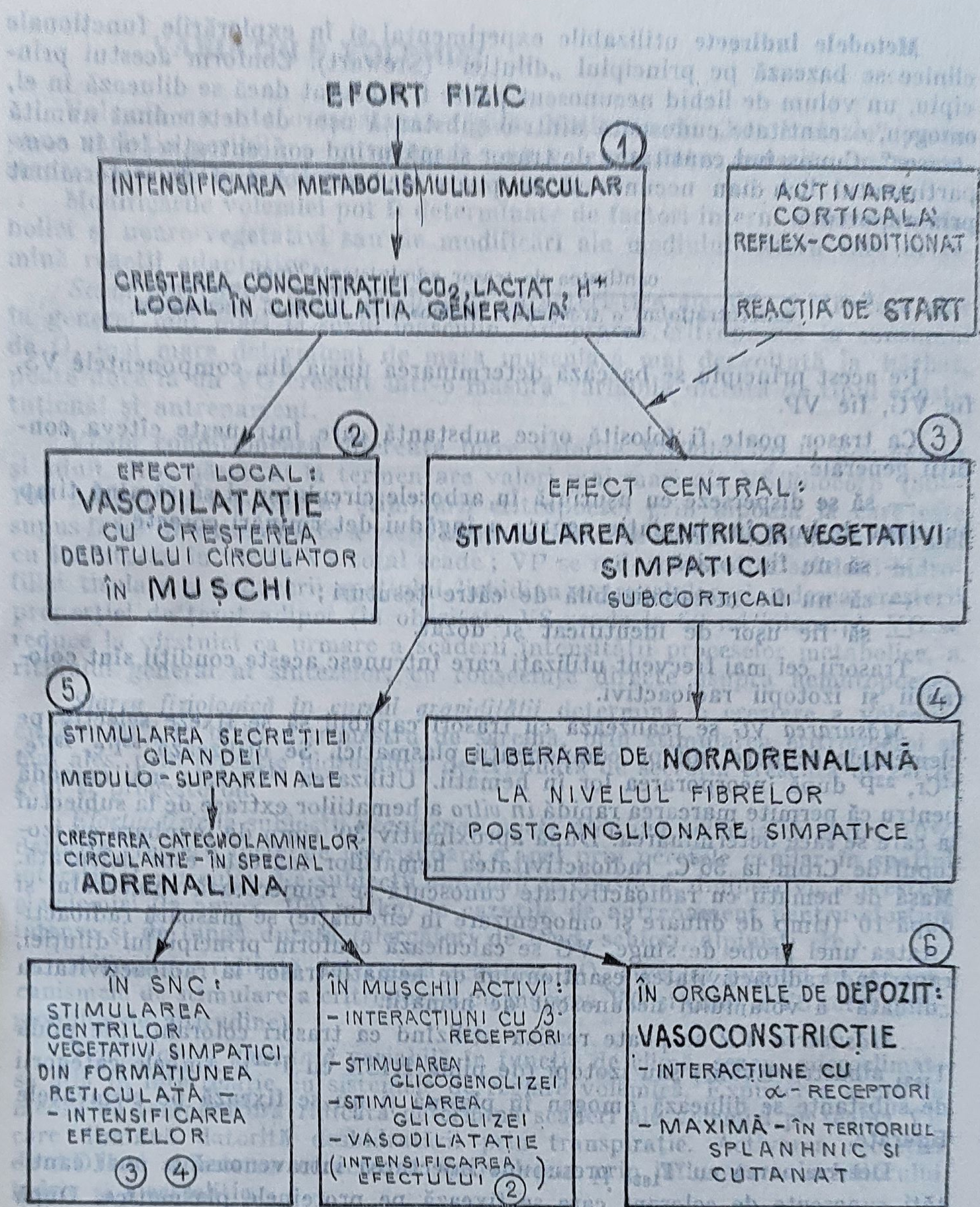


Fig. 1.3 — Schema principalelor mecanisme de mobilizare ale masei sanguine de rezervă din organele de depozit în efortul fizic

Metodele indirecte utilizabile experimental şi în explorările funcţionale clinice se bazează pe principiul „diluţiei" (Stewart). Conform acestui principiu, un volum de lichid necunoscut poate fi măsurat dacă se diluează în el, omogen, o cantitate cunoscută dintr-o substanţă uşor de determinat numită „trasor". Cunoscînd cantitatea de trasor şi măsurînd concentraţia lui în compartimentul lichidian necunoscut se poate deduce volumul de determinat prin raportul :

$$v_{ml} = \frac{\text{cantitatea de trasor administrată (mg)}}{\text{concentraţia/ml a trasorului dispensat în volumul necunoscut}}$$

Pe acest principiu se bazează determinarea uneia din componentele VS, fie VG, fie VP.

Ca trasor poate fi folosită orice substanţă care întruneşte cîteva condiţii generale :

— să se disperseze cu uşurinţă în arborele circulator şi să rămînă timp suficient de lung în circulaţie pentru a îngădui determinări corecte ;

— să nu fie toxică ;

— să nu fie metabolizabilă de către ţesuturi ;

— să fie uşor de identificat şi dozat.

Trasorii cei mai frecvent utilizaţi care întrunesc aceste condiţii sînt coloranţii şi izotopii radioactivi.

Măsurarea VG se realizează cu trasori capabili să se fixeze selectiv pe elementele celulare, nu pe componenţii plasmatici. Se utilizează ^{55}Fe, ^{59}Fe, ^{51}Cr, ^{32}P după incorporarea lor în hematii. Utilizarea ^{51}Cr este mai comodă pentru că permite marcarea rapidă *in vitro* a hematiilor extrase de la subiectul la care se face determinarea. După aproximativ 30′ timp de incubare cu izotopul de Crom la 36°C, radioactivitatea hematiilor marcate este măsurată. Masa de hematii cu radioactivitate cunoscută se reinjectează subiectului şi după 10′ (timp de diluare şi omogenizare în circulaţie) se măsoară radioactivitatea unei probe de sînge. VG se calculează conform principiului diluţiei, raportînd radioactivitatea eşantionului de hematii-trasor la radioactivitatea „diluată" a volumului necunoscut de hematii.

Măsurarea VP se poate realiza utilizînd ca trasori coloranţi (de pildă T_{1824} albastru Evans) sau izotopi (de pildă RISA cu I^{131}). Ambele categorii de substanţe se diluează omogen în plasmă şi nu se fixează pe elementele figurate.

Determinarea cu T_{1824} presupune injectarea intravenoasă a unei cantităţi cunoscute de colorant care se fixează pe proteinele plasmatice. După aproximativ 10 minute se recoltează o probă de sînge venos, se îndepărtează hematiile prin centrifugare şi concentraţia colorantului în plasmă se determină spectrofotometric. Cantitatea injectată raportată la concentraţia T_{1824}/ml dă valoarea VP. Pentru acurateţea determinărilor trebuie să se ţină seama că ritmul de dispariţie al colorantului din circulaţie (prin rinichi şi prin trecere în spaţiul interstiţial) este de 5% pe oră şi în condiţii patologice mai mult.

VARIAȚIILE VOLEMIEI

Volemia nu este o constantă rigidă. Noțiunea de „homeostazie" presupune variația posibilă — și necesară — a volemiei între anumite limite constante, tolerabile fiziologic.

Modificările volemiei pot fi determinate de factori interni endocrin-metabolici și neuro-vegetativi sau de modificări ale mediului extern care determină reacții adaptative.

Sexul determină unele modificări caracteristice ale VG și VP care sînt în general mai mari la sexul masculin. Adaptarea eritropoezei la consumul de O_2 mai mare determinat de masa musculară mai dezvoltată la bărbat, poate duce la un VG crescut într-o măsură variabilă dictată de tipul constituțional și antrenament.

Vîrsta condiționează diferențe între valorile VS/kilocorp la nou-născut și adult. Nou-născutul la termen are valori mai mari ale VS/kilocorp (80—100 ml/kg) ca rezultat al stimulării eritropoezei prin hipoxia la care este supus fătul în ultima parte a vieții intrauterine și în cursul travaliului. Paralel cu înaintarea în vîrstă VS total scade ; VP se reduce datorită scăderii hidrofiliei tisulare și reducerii spațiului lichidian extracelular și, adesea creșterii proporției de țesut adipos (în obezitate VS scade la 60 ml/kilocorp). VG se reduce la vîrstnici ca urmare a scăderii intensității proceselor metabolice, a ritmului general al sintezelor, cu consecințe directe asupra hematopoezei.

Starea fiziologică în cursul graviditătii determină o creștere a volemiei cu 20—30% în ultimul trimestru de sarcină, prin stimularea eritropoezei și mai ales, prin retenție hidrosalină determinată de secreția crescută de estrogeni și progesteron.

Efortul fizic la subiecții *neantrenați* poate diminua volemia cu aprox. 10% datorită creșterii forței de transsudare a apei prin peretele capilar în spațiul interstițial muscular. La subiecții *antrenați* se constată, dimpotrivă, o creștere a volemiei (la aprox. 100 ml/kg) în cazurile de antrenament pentru eforturi intense și de lungă durată (alergători de fond, schiori, alpiniști etc.).

Altitudinea ridicată determină scăderea pO_2 alveolar punînd în joc mecanismele de stimulare a eritropoezei cu mărirea VG și chiar a VS total (poliglobulia de altitudine).

Temperatura ambiantă variabilă în funcție de climă, sezon, microclimat, se află în interrelație cu sistemele de reglare volemică. Expunerea acută în mediu cu temperatura ridicată determină scăderi ale volemiei pe seama VP care diminuă datorită deshidratării prin transpirație. Activarea secreției de ADH și aldosteron corectează hipovolemia prin influențarea echilibrului hidric și electrolitic.

Modificările de postură determină variații ale VS ; după 30 min de ortostatism VS scade cu aprox. 15% datorită creșterii presiunii hidrostatice în capilarele membrelor inferioare cu creștere aforței de transsudare și extravazarea apei plasmatice. În clinostatismul de scurtă durată (maximum cîteva ore), volemia crește ușor pe seama VP, datorită scăderii presiunii hidrostatice în vasele membrelor inferioare cu scăderea forței de transsudare. Clinostatismul prelungit duce însă la scăderea VP, pentru că în lipsa efortului fizic în condițiile mobilizării la pat, scade intensitatea metabolismului tisular și, paralel, volumul lichidului extracelular și plasmatic.

VARIAȚIILE VOLEMIEI

Volemia nu este o constantă rigidă. Noțiunea de „homeostazie" presupune variația posibilă — și necesară — a volemiei între anumite limite constante, tolerabile fiziologic.

Modificările volemiei pot fi determinate de factori interni endocrin-metabolici și neuro-vegetativi sau de modificări ale mediului extern care determină reacții adaptative.

Sexul determină unele modificări caracteristice ale VG și VP care sînt în general mai mari la sexul masculin. Adaptarea eritropoezei la consumul de O_2 mai mare determinat de masa musculară mai dezvoltată la bărbat, poate duce la un VG crescut într-o măsură variabilă dictată de tipul constituțional și antrenament.

Vîrsta condiționează diferențe între valorile VS/kilocorp la nou-născut și adult. Nou-născutul la termen are valori mai mari ale VS/kilocorp (80—100 ml/kg) ca rezultat al stimulării eritropoezei prin hipoxia la care este supus fătul în ultima parte a vieții intrauterine și în cursul travaliului. Paralel cu înaintarea în vîrstă VS total scade ; VP se reduce datorită scăderii hidrofiliei tisulare și reducerii spațiului lichidian extracelular și, adesea creșterii proporției de țesut adipos (în obezitate VS scade la 60 ml/kilocorp). VG se reduce la vîrstnici ca urmare a scăderii intensității proceselor metabolice, a ritmului general al sintezelor, cu consecințe directe asupra hematopoezei.

Starea fiziologică în cursul gravidității determină o creștere a volemiei cu 20—30% în ultimul trimestru de sarcină, prin stimularea eritropoezei și mai ales, prin retenție hidrosalină determinată de secreția crescută de estrogeni și progesteron.

Efortul fizic la subiecții *neantrenați* poate diminua volemia cu aprox. 10% datorită creșterii forței de transsudare a apei prin peretele capilar în spațiul interstițial muscular. La subiecții *antrenați* se constată, dimpotrivă, o creștere a volemiei (la aprox. 100 ml/kg) în cazurile de antrenament pentru eforturi intense și de lungă durată (alergători de fond, schiori, alpiniști etc.).

Altitudinea ridicată determină scăderea pO_2 alveolar punînd în joc mecanismele de stimulare a eritropoezei cu mărirea VG și chiar a VS total (poliglobulia de altitudine).

Temperatura ambiantă variabilă în funcție de climă, sezon, microclimat, se află în interrelație cu sistemele de reglare volemică. Expunerea acută în mediu cu temperatura ridicată determină scăderi ale volemiei pe seama VP care diminuă datorită deshidratării prin transpirație. Activarea secreției de ADH și aldosteron corectează hipovolemia prin influențarea echilibrului hidric și electrolitic.

Modificările de postură determină variații ale VS ; după 30 min de ortostatism VS scade cu aprox. 15% datorită creșterii presiunii hidrostatice în capilarele membrelor inferioare cu creștere aforței de transsudare și extravazarea apei plasmatice. În clinostatismul de scurtă durată (maximum cîteva ore), volemia crește ușor pe seama VP, datorită scăderii presiunii hidrostatice în vasele membrelor inferioare cu scăderea forței de transsudare. Clinostatismul prelungit duce însă la scăderea VP, pentru că în lipsa efortului fizic în condițiile mobilizării la pat, scade intensitatea metabolismului tisular și, paralel, volumul lichidului extracelular și plasmatic.

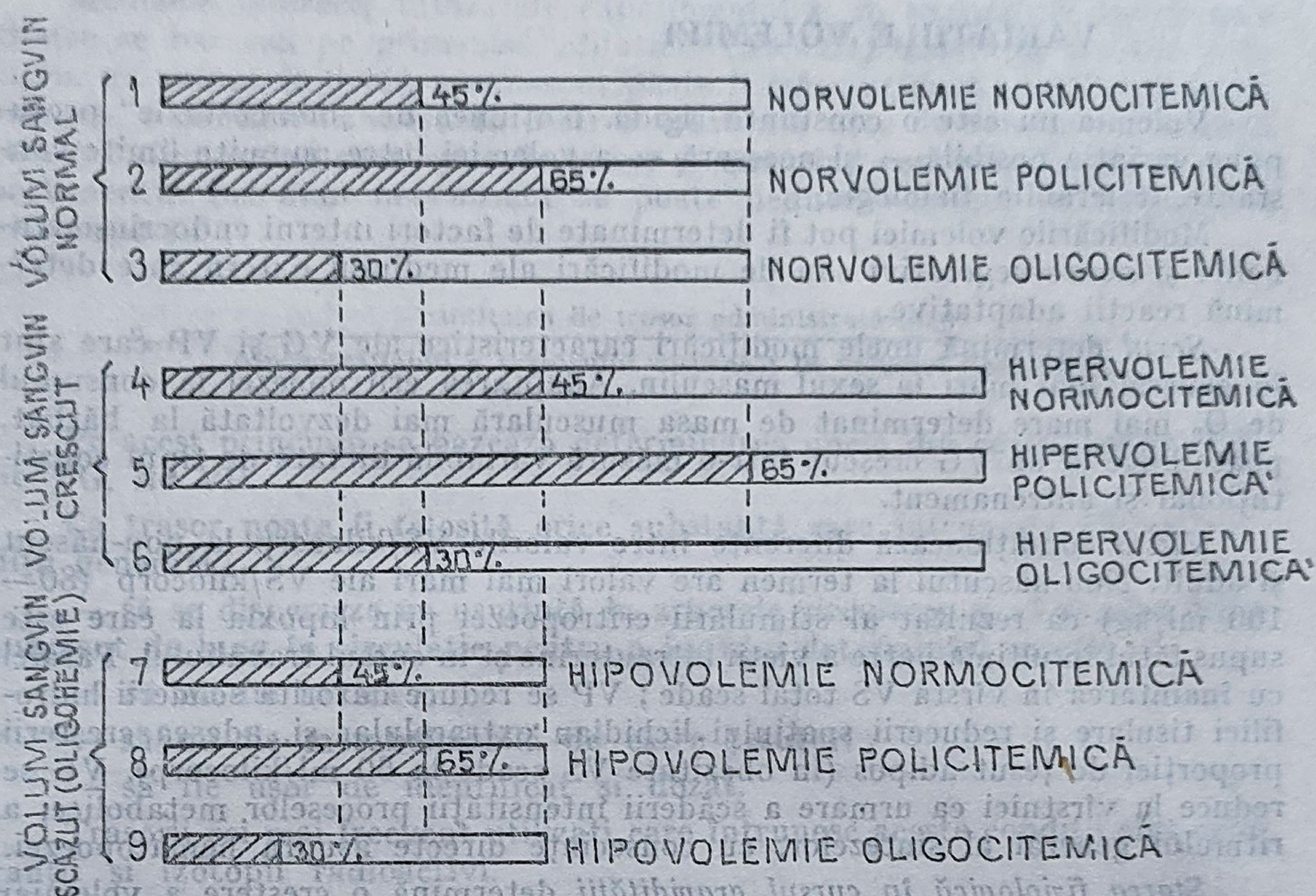


Fig. 1.4 — Clasificarea modificărilor volemiei (după Rowntree).

Modificările accelerației gravitaționale. La aviatori, pe avioane supersonice și cosmonauți se produc importante modificări ale volemiei totale și ale repartiției volumului sanguin, dependente de mărimea accelerației gravitaționale și de direcția și unghiul sub care este suportată de organism.

În imponderabilitate, lipsa solicitării aparatului cardio-vascular prin accelerația gravitațională determină efecte asemănătoare cu clinostatismul prelungit însoțit de hipokinezie (scăderea volemiei).

Variații ale volemiei cu sau fără menținerea normală a hematocritului (fig. 1.4) pot deci să apară atît în condiții fiziologice cît și patologice (tabelul I) și declanșează mecanisme de compensare a căror depășire prin epuizare reclamă intervenția terapeutică.

Tabelul I

Variațiile volemiei
(clasificări după Rowntree. Exemple)

Volum sanguin total	*Hematocrit*	*Exemple*
Normovolemie	Normocitemică Policitemică Oligocitemică	— Starea fiziologică normală — Poliglobulia de altitudine — Anemii moderate + Posthemoragie: efort de compensare prin „fuga" apei interstițiale în sectorul vascular

Tabelul I (continuare)

Volum sanguin total	Hematocrit	Exemple
Hipovolemie	Normocitemică	— Posthemoragic imediat, înainte de orice compensare
	Policitemică	— Scăderea spațiului lichidian extracelular (deshidratare): transpirații profuze, vărsături, diaree, arsuri întinse
	Oligocitemică	— Anemii severe cu scăderi mari ale VG — Mixedem (VG scăzut prin deprimarea eritropoezei; VP scăzut prin creșterea presiunii coloid-osmotice interstițiale)
Hipervolemie	Normocitemică	— Posttransfuzional — corecție în exces a masei sanguine
	Policitemică	— Policitemia vera — cu hematocrit 70–90% în sîngele venos (patologic) — Poliglobulia nou-născutului (fiziologic)
	Oligocitemică	— Sarcină (ultimul trimestru) prin retenție hidrosalină și expansiunea spațiului extracelular

PROPRIETĂȚILE SÎNGELUI

CULOAREA SÎNGELUI

Sîngele arterial este roșu-aprins și își datorează culoarea saturării aproape integrale a hemoglobinei cu oxigen; sîngele venos este colorat roșu-închis datorită hemoglobinei reduse. Creșterea proporției de hemoglobină redusă peste valorile fiziologice determină modificarea corespunzătoare a culorii sîngelui și apariția unei colorații albăstrui a tegumentelor și mucoaselor — *cianoza*. Cianoza se instalează cînd cantitatea de Hb redusă în sîngele venos este ma mare de 5 g% avînd drept cauză fie un dezechilibru între aportul de O_2 și consumul tisular al O_2 (aport deficitar sau consum crescut) fie o creștere absolută a cantității de Hb din sînge (poliglobulie).

Compușii patologici ai hemoglobinei determină modificări ale culorii sîngelui. Carboxihemoglobina (în intoxicațiile cu CO) conferă sîngelui o culoare roșu-aprins. Methemoglobina (rezultat al oxidării Fe^{++} din hem la Fe^{+++}) determină culoarea brună a sîngelui. Modificările de culoare determinate de compușii anormali se produc ca urmare a spectrelor de absorbție diferite ale acestor compuși, care, deci sînt identificabili cu metode spectroscopice.

DENSITATEA SÎNGELUI

Densitatea (greutatea specifică) sîngelui integral este de 1 061 la bărbat, 1 057 la femeie. Densitatea separată a masei globulare este de 1 097, iar a plasmei de 1 027. La nou-născut valorile sînt ceva mai crescute decît la adult.

Componentele sîngelui cu importanța cea mai mare în determinarea valorii densității sînt elementele figurate (eritrocitele în special), proteinele plasmatice și apa. Variațiile fiziologice determinate de sex și vîrstă (densitatea mai mare la nou-născut și la bărbat) se datoresc deci unui număr mai mare de globule roșii.

VÎSCOZITATEA

Scurgerea laminară a sîngelui determină o forță de frecare internă între diferitele straturi lichidiene care se deplasează cu diferite viteze. Această frecare internă care se opune alunecării (*defectus lubricaditis* — Isaac Newton, 1713) determină *vîscozitatea* și apare ca o forță tangențială pe suprafața de contact a două straturi lichidiene care se deplasează cu viteze diferite. Pentru lichidele simple, „newtoniene" (de exemplu, apa), această forță este proporțională cu gradientul de viteză între două straturi vecine.

Unitatea de vîscozitate denumită „poise" (în onoarea lui Poiseuille) exprimă o forță determinată de contactul între două straturi lichidiene între care există un gradient de viteză de 1 $cm/sec/cm^2$.

Vîscozitatea apei la 20°C este de 0,01 *poise* (1 centi-poise).

Vîscozitatea relativă a sîngelui se măsoară comparativ cu vîscozitatea apei luată ca unitate, în condiții de temperatură constantă. Pentru măsurarea vîscozității relative a sîngelui se folosesc dispozitive numite *vîscozimetre* (dispozitivul Hess sau Ostwald). Valorile normale sînt de 4,7 la bărbat și 4,4 la femei (cu variații individuale de cîteva zecimi la unități în jurul acestor cifre). Factorii care determină vîscozitatea sîngelui sînt: hematocritul (dependent de elementele figurate) și proteinele plasmatice (în primul rînd fibrinogenul, α_2-globulinele și imunoglobulinele IgG și IgM).

În lipsa acestor componente valorile vîscozității se apropie de cele ale apei, devenind 1,86 pentru plasmă (în lipsa elementelor figurate) și cu 20% mai mică în ser (plasma lipsită de fibrinogen).

Pentru același hematocrit și proteinemie constantă, vîscozitatea sîngelui variază în funcție de o serie de parametri fizici:

— *temperatura.* Vîscozitatea variază invers proporțional cu temperatura. Ca urmare vîscozitatea sîngelui în teritoriul cutanat expus la rece este mai mare decît în vasele profunde; simpla scufundare a brațului în apă la 4°C crește valorile vîscozității regionale de trei ori. Creșterea temperaturii, dimpotrivă, determină scăderea vîscozității sîngelui;

— *viteza de curgere a sîngelui.* În condițiile vitezelor mari eritrocitele se dispun în lungul axului central al sensului de curgere și forța de frecare internă este minimală. Odată cu scăderea vitezei, tendința eritrocitelor de a ocupa axul curentului diminuă, iar curgerea elementelor figurate în „suspensie" permite numeroase coliziuni intercelulare care cresc frecarea internă deci, vîscozitatea;

— *diametrul vascular.* Fahreus și Lindquist (1931) au măsurat vîscozitatea în conducte vasculare cu diametrul cuprins între 575 μ și 40 μ în condiții de presiune constantă. Au demonstrat (și au fost confirmați ulterior de Bayliss) că vîscozitatea relativă a sîngelui scade proporțional cu raza în vasele cu calibru mai mic de 300 μ. Această corelație între diametrul vascular și

vîscozitate (efectul Fahreus-Lindquist) se datorează apariției unor gradiente de viteză discontinui în vasele cu calibru mic din însumarea cărora rezultă o vîscozitate mai mică decît cea rezultată prin integrare în condițiile curgerii laminare din vasele cu calibru mai mare. Efectul mai este cunoscut și ca *„fenomenul Sigma"*, litera grecească Σ fiind utilizată ca simbol al relației de sumare.

Vîscozitatea este un determinant al rezistenței periferice pe care o are de învins pompa cardiacă (a se vedea importanța legii Poiseuille pentru hemodinamică). Creșteri ale vîscozității sîngelui determină creșteri ale presiunii arteriale (ca de pildă în poliglobulii). Scăderi ale vîscozității determină scăderi ale presiunii arteriale. În utilizarea de substituenți artificiali ai plasmei pentru refacerea volemiei și a presiunii arteriale, asigurarea unei vîscozități normale a substituenților perfuzați este o condiție obligatorie.

PRESIUNEA OSMOTICĂ (PO)

Presiunea osmotică este presiunea care se dezvoltă într-o soluție separată de solventul ei printr-o membrană semipermeabilă (permeabilă numai pentru solvent); dacă solventul este apa, aceasta va trece prin membrana semipermeabilă conform gradientului osmotic, adică din mediul apos mai diluat în mediul apos cu concentrație mai mare în substanțe non-difuzabile pînă la atingerea unui echilibru. Măsurînd forța necesară pentru a contracara această mișcare a apei, măsurăm de fapt presiunea osmotică. Presiunea osmotică este direct proporțională cu numărul particulelor aflate în soluție. De exemplu, o soluție molară de NaCl (58,5 g‰) dezvoltă o presiune osmotică de două ori mai mare decît o soluție molară de glucoză (180 g‰), pentru că NaCl eliberează prin disociere două particule, în timp ce glucoza este nedisociabilă. Presiunea osmotică dezvoltată de 1 mol g/l soluție de glucoză în condiții ideale de presiune și temperatură este de 22,4 atmosfere, în timp de 1 mol g/l soluție de NaCl, în aceleași condiții de presiune și temperatură, datorită disocierii în două particule dezvoltă o presiune osmotică $= 2 \times 22,4$ atm. Dintre electroliți, NaCl este esențială pentru presiunea osmotică în spațiul extracelular. O soluție de NaCl 0,9 g% are o presiune osmotică egală cu a plasmei organismului uman și este denumită soluție izotonă sau „ser fiziologic". Soluțiile de *electroliți* care cuprind un număr mare de particule de mici dimensiuni au o presiune osmotică mult mai mare decît suspensiile coloidale în care numărul particulelor este mic dar masa agregatelor macromoleculare este mare. Valorile ideale ale presiunii osmotice calculabile după legi fizice nu sînt însă identice cu presiunea osmotică din organism, întrucît membranele biologice care separă compartimentele lichidiene *nu sînt semipermeabile* ci *selectiv-permeabile* adică permeabile nu numai pentru apă, ci, în măsură variabilă și pentru o mare parte din substanțele solvite.

Aproximativ 4/5 din presiunea osmotică plasmatică și interstițială este determinată de ionii de Na^+ și Cl^- în timp ce în spațiul intracelular ea este determinată în proporție de 50% de K^+ și alte elemente osmotice active, așa cum reiese din tabelul II.

Elementele figurate nu influențează semnificativ presiunea osmotică și ca atare valorile presiunii osmotice plasmatice sînt cvasiidentice cu ale sîngelui.

Tabelul II

Repartiția substanțelor osmotic active (după Guyton)

	m/osm/l		
	Plasma	Interstițiu	Intracelular
Na^+	144	137	10
K^+	5	4,7	141
Ca^{++}	2,5	2,4	0
Mg^{++}	1,5	1,4	31
Cl^-	107	112,7	4
HCO_3^-	27	28,3	10
HPO_4^{--}, $H_2PO_4^-$	2	2	11
$SO_4^{=}$	0,5	0,5	1
Fosfocreatina	—	—	45
Carnosina	—	—	14
Aminoacizi	2	2	8
Creatina	0,2	0,2	9
Lactat	1,2	1,2	1,5
ATP	—	—	5
Hexozo-monofosfat	—	—	317
Glucoză	5,6	5,6	—
Proteine	1,2	0,2	4
Ureea	4	4	4
Total mOsm	303,7	302,2	302,2
Activitate osmolară corectată	282,6	281,3	281,3
PO totală la 37°C (mmHg)	5 453	5 430	5 430

Într-o măsură mai mică decît electroliții, substanțele organice cu moleculă mică (ureea, glucoza) contribuie la realizarea presiunii osmotice. Presiunea osmotică a unei soluții poate fi mai mare decît a plasmei (hipertonă) sau mai mică (hipotonă).

Presiunea osmotică plasmatică este ceva mai ridicată față de spațiul interstițial și cel intracelular datorită lipsei de identitate în compoziția celor trei compartimente hidrice. Valorile „corectate" ale presiunii osmotice prezentate în tabelul II provin din considerarea efectului forțelor de atracție intermoleculară a componentelor ionizate care fac ca presiunea osmotică totală reală să fie 93% din valorile calculabile teoretic.

Există mai multe modalități de exprimare a presiunii osmotice a sîngelui :

— *în mmHg.* Presiunea osmotică plasmatică este de 5 453 mmHg la 37°C, valoare teoretică ideală (aproximativ 6,3 atm) calculabilă în condițiile în care membranele biologice ar fi cu adevărat semipermeabile ;

— *indirect, prin punctul crioscopic* (Δ crioscopic). Temperatura de congelare a unei soluții apoase este întotdeauna mai scăzută comparativ cu apa, cu atît mai scăzută cu cît numărul de particule în soluție este mai mare. Deci, presiunea osmotică este cu atît mai mare cu cît Δ crioscopic al unei soluții este mai scăzut, fiind deductibilă din valoarea acestuia. Normal Δ crioscopic al sîngelui variază între —0,568 și —0,58°C ceea ce corespunde unei soluții de NaCl 9 g‰ sau glucoză 46 g‰ (soluții izotone) ;

— *în unități de rezistivitate electrică a plasmei.* Rezistivitatea electrică a plasmei exprimă rezistența opusă de componentele plasmatice ionizate la trecerea unui curent electric și este dependentă în cea mai mare măsură de

concentrația electroliților. Presiunea osmotică este deci deductibilă din valorile rezistivității care, în mod normal, în plasmă are valoarea de 93 ohmi/cm/cm² și exprimă o presiune osmotică normală. Valorile rezistivității variază invers proporțional cu presiunea osmotică ;

— *în unități specifice de măsurare a presiunii osmolice — osmoli.* Avînd în vedere dependența presiunii osmotice de numărul de particule din soluție, unitatea cea mai convenabilă de exprimare a presiunii osmotice este *osmolul.* Un osmol reprezintă numărul de particule eliberat de un mol-gram de substanță *nedisociată.* Deci, pentru un component plasmatic nedisociat (glucoza, de exemplu) 1 mol-gram de substanță dizolvat în 1 l apă dezvoltă o presiune osmotică de 1 osm/l, în acest caz concentrația molară fiind identică cu cea osmolară.

Pe de altă parte, *dacă o substanță disociază* complet *în doi ioni,* numărul particulelor osmotic active se *dublează* și presiunea osmotică a soluției este *de două ori mai mare* decît în cazul substanței nedisociate.

Pentru substanțele care nu disociază complet presiunea osmotică poate fi calculată dacă se cunoaște proporția exactă între cantitatea de substanță disociată și nedisociată.

Exprimarea osmolarității mediului intra- și extracelular se face în miliosmoli la litru (1 mOsm = 10^{-3} Osm). Valorile normale ale presiunii osmotice ale plasmei astfel exprimate sînt de 300 mOsm/l. Spațiul interstițial are o presiune osmotică aproape identică cu a plasmei (mai mică cu 1,5—2 mOsm/l).

Variațiile presiunii osmotice au consecințe importante întrucît ele determină mișcări ale apei dintr-un compartiment hidric în altul afectînd echilibrul hidric și, de fapt, homeostazia mediului intern.

Hipotonia osmotică a plasmei se poate realiza :

— prin exces de apă (de pildă ingestie voluntară exagerată peste necesități) ;

— prin pierdere de săruri (de pildă în cazul înlocuirii numai cu apă a pierderilor hidro-electrolitice din transpirațiile abundente).

Consecințe : — apa plasmatică trece în spațiul interstițial care, echilibrîndu-se cu plasma devine și el hipoton ;

— ca urmare — apa extracelulară trece prin osmoză în celule realizînd un grad de hiperhidratare celulară care poate compromite funcția celulei (a se vedea hemoliza în mediu hipoton).

Hipertonia osmotică a plasmei se realizează :

— prin deficit de apă extracelulară (aport insuficient sau pierderi excesive neînsoțite de pierderi echivalente de săruri) ;

— prin exces de săruri (de pildă aport alimentar excesiv).

Consecințe ; — apa trece prin osmoză din spațiul interstițial în plasmă, pînă la echilibru, astfel încît tot spațiul extracelular devine hiperton ;

— ca urmare — se realizează o „fugă" a apei din mediul intracelular către spațiul interstițial cu un grad de deshidratare celulară. Celulele se „ratatinează" (se zbîrcesc), pierd cu ușurință K^+ și funcția celulară poate fi compromisă și de această dată.

În concluzie atît hipotonia cît și hipertonia plasmatică conduc la modificări ale echilibrului osmotic și hidro-electrolitic care pot dezechilibra homeostazia și pot deveni incompatibile cu viața. Menținerea constantă a presiunii osmotice este deci o necesitate biologică de prim ordin, unul din aspectele

ce caracterizează homeostazia. Reglarea presiunii osmotice, este corelată cu reglarea echilibrului hidric, electrolitic și volemic.

Menținerea constantă a presiunii osmotice a mediului intern se realizează prin mecanisme imediate, determinate de legile fizice ale osmozei și prin mecanisme neuro-endocrine complexe în care reglarea aportului și eliminării de apă au rol principal. Aportul de lichide este coordonat prin senzația de sete și actele de comportament care o însoțesc. Eliminarea de lichide depinde de hormonul antidiuretic. Menținerea presiunii osmotice este conjugată cu mecanismele reglării volemiei, tensiunii arteriale și ale echilibrului electrolitic, în care, alături de ADH, mai intervin hormonii mineralocorticoizi, sistemul renină-angiotensină, factorii natriuretici și alți factori neuroendocrini și metabolici.

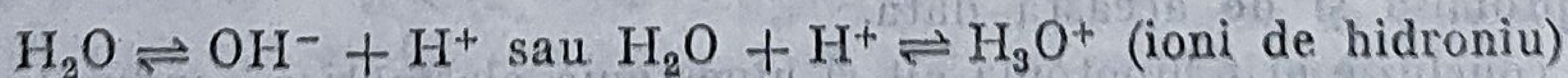
PRESIUNEA COLOID-OSMOTICĂ (PCO)

Proteinele plasmatice dezvoltă în soluție un număr de particule relativ mic cu greutate moleculară mare. Teoretic presiunea osmotică a unei soluții coloidale de macromolecule proteice este foarte mică (reamintim că presiunea osmotică crește cu numărul de particule în soluție și scade cu greutatea lor moleculară). Practic, însă, moleculele proteice ionizate, încărcate electronegativ, exercită o forță de atracție a dipolilor apei, *o forță de hidratare*, pe care o denumim presiune coloid-osmotică sau oncotică. Mărimea ei, în general constantă în sistemul circulator, este de 28 mmHg, contribuind deci foarte puțin la valoarea presiunii osmotice totale a sîngelui. Dintre proteinele plasmatice, albuminele care au greutatea moleculară mai mică și sarcina electrică cea mai mare determină în proporție de aprox. 80% PCO. Deși redusă sub aspect cantitativ, presiunea coloid-osmotică joacă un rol primordial alături de presiunea hidrostatică în schimbul de lichide și substanțe nutritive care se desfășoară la nivelul capilarelor.

ECHILIBRUL ACIDO-BAZIC

După definiția Brönsted-Lowry, *donatorii de protoni H^+ se numesc acizi, iar acceptorii de protoni H^+ se numesc baze.* Această definire nu ține deci cont de sarcina electrică ; un acid poate fi neutru (HCl, H_2CO_3), poate fi anion (HSO_4^-) sau cation (NH_4^+). Aceeași constatare este valabilă în cazul bazelor (NH_3, HCO_4^-, HO^-). *Cedînd un proton orice acid devine o bază capabilă să primească un alt proton* (HCl = acid ; Cl^- = bază). Noțiunea de acid și bază devine deci relativă. Orice acid AH este format din un ion H^+ și o bază A^-, numită bază conjugată. Apa, aminoacizii, proteinele, sînt substanțe amfotere, care se comportă ca acizi sau ca baze în funcție de bogăția mediului în ioni de H^+.

Apa poate *elibera* sau *capta* *protoni* :



$$H_2O \rightleftharpoons OH^- + H^+ \text{ sau } H_2O + H^+ \rightleftharpoons H_3O^+ \text{ (ioni de hidroniu)}$$

Tendința de ionizare a apei este foarte mică și concentrația de H^+ foarte joasă. În apă, ionii de H^+ sînt atrași în cea mai mare parte de ionii OH^- reconstituind molecula de apă și, în măsură mult mai mică chiar de moleculele

de apă formînd ionii foarte instabili de hidroniu H_3O^+. Aplicînd legea acțiunii maselor la disocierea apei, *constanta de echilibru (K) a reacției de disociere a apei* este

$$K = \frac{(H^+) \times (OH^-)}{H_2O}$$

Produsul $(H^+) \times (OH^-)$ este constant în unitatea de volum de apă. La temperatura de 20°C are valoarea de 10^{-14}.

În apa pură: $(H^+) \times (OH^-) = 10^{-14}$, unde: $H^+ = OH^-$; deci: concentrația $H^+ = 10^{-7}$; concentrația $OH^- = 10^{-7}$.

Pentru a evita utilizarea unor puteri negative atît de mari, Sörensen a propus o notație logaritmică inversată pentru concentrația H^+ denumită pH (potențial de hidrogen). *pH-ul unei soluții este deci logaritmul zecimal al inversului concentrației ionilor H^+ într-o soluție*

$$pH = \log \frac{1}{H^+} = -\log H^+$$

În cadrul aceleiași convenții, pK este logaritmul inversului constantei de echilibru $\left(pK = \log \frac{1}{K}\right)$.

Deci *pH-ul neutru al apei pure la 20° este 7* (concentrația ionilor H^+ este 10^{-7}). Întrucît agitația termică moleculară influențează disocierea apei, gradul de ionizare crește cu creșterea temperaturii ambiante și pH-ul apei se modifică, așa cum reiese din tabelul III.

Tabelul III

Disociația apei în funcție de temperatură (după Guyton)

t°C	K	pK	pH	H⁺ (mEq/l)
0	5×10^{-16}	15,3	7,65	22
20	10^{-4}	14	7,00	100
37	$3{,}1 \times 10^{-14}$	13,5	6,75	178
40	$3{,}8 \times 10^{-14}$	13,4	6,71	195

În soluțiile apoase pot să existe *acizi tari* (conțin baze conjugate slabe sau *acizi slabi* (conțin baze conjugate puternice).

Acizii tari disociază în totalitate indiferent de pH-ul mediului (A^-, H^+). *Acizii slabi sînt doar parțial disociați* într-o proporție variabilă în funcție de pH-ul mediului.



$$AH \rightleftharpoons A^- + H^+, \text{ unde } A^- = H^+$$

Constanta de echilibru a reacției, denumită și *constanta de aciditate* (K) este specifică fiecărui acid și deductibilă din legea acțiunii maselor.

$$K = \frac{(A)^- \times (H^+)}{(AH)}$$

de unde rezultă:

$$H^+ = K \frac{(AH)}{A^-} \text{ (ecuația Henderson)}$$

în care, aplicînd exprimarea logaritmică după Sörensen :

$$pH = pK + \log \frac{(A^-)}{(AH)} \text{ (ecuația Hasselbalch)}$$

sau exprimat în general

$$pH = pK + \log \frac{bază}{acid} \text{ (ecuația Henderson-Hasselbalch)}$$

Dată fiind importanța acizilor slabi ca produși obișnuiți de catabolism, aplicarea ecuațiilor Harderson/Henderson și Hasselbalch ne va permite în continuare înțelegerea status-ului acido-bazic al sîngelui și mediului intern în general.

PRINCIPIUL IZOHIDRIC

În soluțiile apoase care conțin în amestec acizi și baze, așa cum sînt de altfel mediile biologice, gradul de disociere al fiecărui component nu mai este influențat numai de propria sa concentrație și constantă de disociere, ci și de concentrația și disocierea altor componente între care se realizează un echilibru astfel încît concentrația în ioni H^+ a mediului devine :

$$H^+ = K_1 \frac{A_1H}{A_1^-} = K_2 \frac{A_2H}{A_2^-} = K_3 \frac{A_3H}{A_3^-} \dots$$

unde : A_1H, A_2H, A_3H sînt acizi, A_1^- A_2^- A_3^- sînt baze și K_1, K_2, K_3 constantele de disociere.

Concluzia practică este că într-o asemenea soluție, măsurarea raportului acid-bază pentru una din componentele disociate reflectă starea de ansamblu a sistemului și permite determinarea pH-ului.

Concentrația ionilor de H^+ în mediile biologice (spațiile intra- și extracelulare) este una dintre constantele cele mai exacte ale homeostaziei și este controlată de mecanisme multiple extrem de sensibile. Valoarea medie a pH-ului intracelular este de 6,9. Mediul extracelular (și sîngele deci) are valori de pH de 7,35—7,40 care sînt menținute riguros constante. Lupta contra *acidozei* (devierea pH-ului spre valori acide situate la sau sub limita inferioară normală) ca și lupta contra *alcalozei* (devierea pH-ului spre/sau peste limita superioară normală) sînt indispensabile pentru menținerea echilibrului acido-bazic. Majoritatea produșilor de catabolism sînt acizi, astfel că majoritatea mecanismelor de menținere a echilibrului acido-bazic sînt „specializate" în neutralizarea agresiunii acide. Metabolismul celular produce zilnic 100 mEq/aciditate fixă (nevolatilă) și 13 000 mEq aciditate volatilă. Inactivarea acestei imense cantități de ioni de H^+ se realizează prin două tipuri de mecanisme aflate în strînsă legătură :

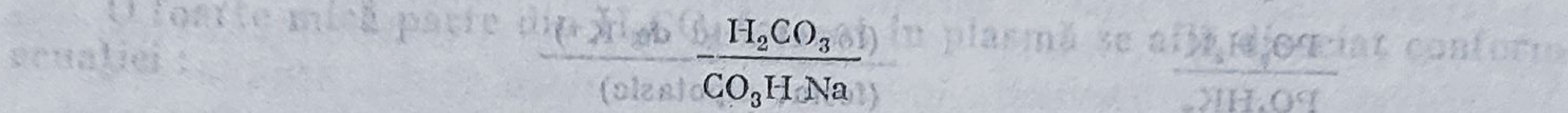
— mecanisme fizico-chimice, sistemele „tampon" ;

— mecanismele biologice, asigurate de intervenția plămînului în eliminarea acizilor volatili și a rinichiului, pielei, ficatului și a altor țesuturi în eliminarea și neutralizarea acidității fixe.

Mecanismele fizico-chimice de reglare a pH-ului sînt asigurate de sistemele tampon. Un sistem tampon este un cuplu de două substanțe capabile să se opună variațiilor mari ale concentrației ionilor de H^+ într-o soluție, permițînd menținerea constantă a pH-ului soluției.

Există sisteme tampon antiacide și sisteme tampon antialcaline.

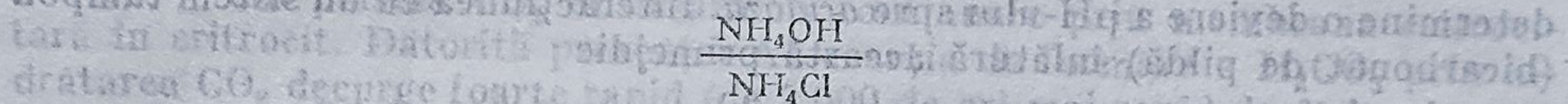
Un sistem tampon antiacid este format dintr-un acid slab și sarea acestuia cu o bază puternică. Exprimarea convențională se face printr-un raport. De exemplu, sistemul tampon acid carbonic/bicarbonat de Na^+ :



$$\frac{H_2CO_3}{CO_3HNa}$$

În prezența unui acid tare, un sistem tampon antiacid eliberează baza conjugată puternică și astfel reduce proporțional concentrația ionilor de H^+ în mediu, astfel încît produsul $(A^-) \times (H^+)$ rămîne constant la o valoare dependentă de constanta de disociere a acidului exprimată logaritmic (pK).

Un sistem tampon antialcalin este format dintr-o bază slabă și sarea ei cu un acid tare. De pildă :



$$\frac{NH_4OH}{NH_4Cl}$$

Importanța sistemelor tampon antialcaline este relativ mai mică în organismul uman al cărui metabolism produce cataboliți în majoritate acizi.

Eficacitatea unui sistem tampon (capacitatea lui de a menține pH-ul constant al unei soluții) *este maximă pentru o zonă de pH aflată în imediata vecinătate a pK-ului tamponului respectiv* și se stabilește prin așa-numita „curbă de titrare“ a puterii tampon.

Principalele sisteme tampon antiacide din organism sînt localizate atît intracelular cît și extracelular. Ele au fie o structură anorganică (alcătuită din acid anorganic slab și sarea acestuia cu un cation alcalin, Na^+ sau K^+), fie o structură organică (alcătuită în general din cupluri de proteină acidă și proteinat de Na^+ sau K^+).

Sistemele tampon sînt prezente în toate celulele și umorile organismului, iar intervenția lor în menținerea echilibrului acido-bazic este promptă dar cu eficiență și durată limitată.

Sîngele conține variate sisteme tampon atît cu sediu intracelular cît și extracelular (tabelul IV).

Tabelul IV

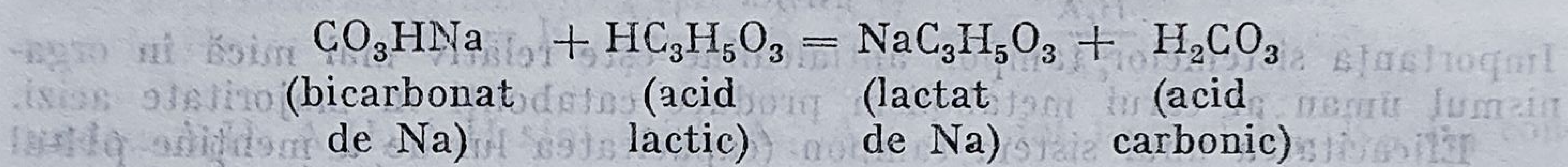
Principalele sisteme tampon antiacide din sînge

Plasma		
	$\frac{CO_3H_2}{CO_3HNa}$	(acid carbonic) / (carbonat acid de Na^+)
	$\frac{PO_4H_2Na}{PO_4HNa_2}$	(fosfat acid de Na^+) / (fosfat disodic)
	Proteină H^+ / Proteinat Na^+	(proteină acidă) / (proteinat bazic)

Hematii	
$\frac{O_2Hb}{O_2HbK^+}$	$\frac{\text{oxihemoglobină}}{\text{(oxihemoglobinat de } K^+\text{)}}$
$\frac{HbH^+}{HbK^+}$	$\frac{\text{(hemoglobină acidă)}}{\text{(hemoglobinat de } K^+\text{)}}$
$\frac{CO_3H_2}{CO_3HK}$	$\frac{\text{(acid carbonic)}}{\text{(carbonat acid de } K^+\text{)}}$
$\frac{PO_4H_2K}{PO_4HK_2}$	$\frac{\text{(fosfat acid de } K^+\text{)}}{\text{(fosfat dipotasic)}}$

Cum acționează în condiții fiziologice un asemenea sistem tampon?

Exemplu: acumularea de *acid lactic* datorită unui efort fizic intens determină o creștere importantă a concentrației H^+. Acidul lactic este un acid relativ tare între cataboliții acizi obișnuiți, cu alte cuvinte este capabil să determine o deviere a pH-ului spre *acidoză*. Interacțiunea cu un sistem tampon (bicarbonat de pildă) înlătură această primejdie:



$$\underset{\text{(bicarbonat de Na)}}{CO_3HNa} + \underset{\text{(acid lactic)}}{HC_3H_5O_3} = \underset{\text{(lactat de Na)}}{NaC_3H_5O_3} + \underset{\text{(acid carbonic)}}{H_2CO_3}$$

Se poate observa că intervenția sistemului tampon permite înlocuirea acidului lactic cu o sare neutră (lactatul de Na^+) care urmează a se elimina prin rinichi și acidul carbonic, care este un acid mai slab (capacitate mai mică de disociere) și volatil (se elimină prin respirație ca CO_2 care este anhidrida acidului carbonic).

Sistemele tampon din sînge cu importanța biologică cea mai mare sînt sistemele hemoglobinei (Hb) din eritrocit și ale bicarbonatului din plasmă. De altfel geneza sistemului tampon acid carbonic/bicarbonat din plasmă presupune intervenția obligatorie a hemoglobinei din eritrocit. Rezultă că sistemele tampon din plasmă și eritrocit alcătuiesc o unitate funcțională.

FENOMENUL DE MEMBRANĂ HAMBURGER

Ansamblul de evenimente biochimice care conduc la sinteza sistemului tampon acid carbonic/bicarbonat de Na^+ este cunoscut în fiziologie sub numele de *fenomen de membrană — Hamburger* (sau fenomenul de migrare a clorului) întrucît se întemeiază pe unele particularități metabolice și ale permeabilității membranei eritrocitare.

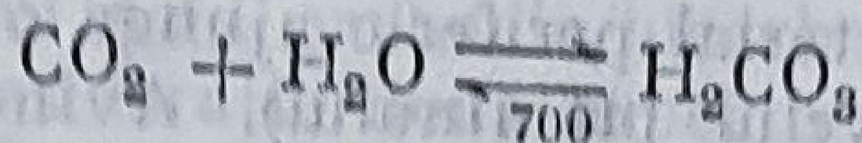
Principalele secvențe ale procesului (fig. 1.5) decurg în felul următor:

a) — CO_2 rezultat din metabolismul celular difuzează în spațiul interstițial și apoi în plasmă (traversînd peretele capilar);

b) — în plasmă CO_2 este transportat sub formă de:

• CO_2 gazos solvit după legile fizice privitoare la dizolvarea gazelor în lichide,

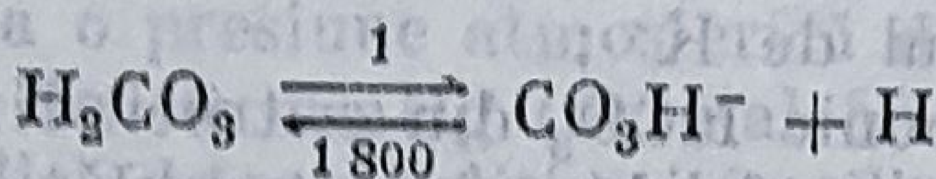
• H_2CO_3 în cantități foarte mici, provenit din hidratarea CO_2. Se formează deci componenta acidă a sistemului tampon al bicarbonatului :



$$CO_2 + H_2O \underset{700}{\overset{1}{\rightleftharpoons}} H_2CO_3$$

Reacția de formare a H_2CO_3 în plasmă este puternic deviată la stînga, adică este foarte lentă, întrucît enzima specializată în biocataliza acestei reacții lipsește din plasmă. Această enzimă, *anhidraza carbonică (AC)* este însă prezentă în hematii.

O foarte mică parte din H_2CO_3 format în plasmă se află disociat conform ecuației :



$$H_2CO_3 \underset{1\,800}{\overset{1}{\rightleftharpoons}} CO_3H^- + H$$

Echilibrul reacției este și în acest caz puternic deplasat la stînga, ceea ce înseamnă că H_2CO_3 se comportă în aceste condiții ca un acid slab care disociază foarte puțin ;

c) — din plasmă CO_2 difuzează în continuare prin membrana eritrocitară în eritrocit. Datorită prezenței AC reacția de formare a H_2CO_3 prin hidratarea CO_2 decurge foarte rapid (de 2 000 de ori mai rapid decît în plasmă) astfel încît cea mai mare parte a CO_2 intraeritrocitar se transformă în H_3CO_3 și apoi se ionizează în CO_3H^- și H^+. O mică parte din CO_2 formează cu hemoglobina compuși de tip „carbamat" (carbohemoglobina) în care CO_2 este fixat în grupuri NH_2 ale nucleului imidazolic al histidinei din structura hemoglobinei. Formarea radicalului carbamat „Hb—NH—COO⁻" se însoțește de eliberare de ioni de H^+.

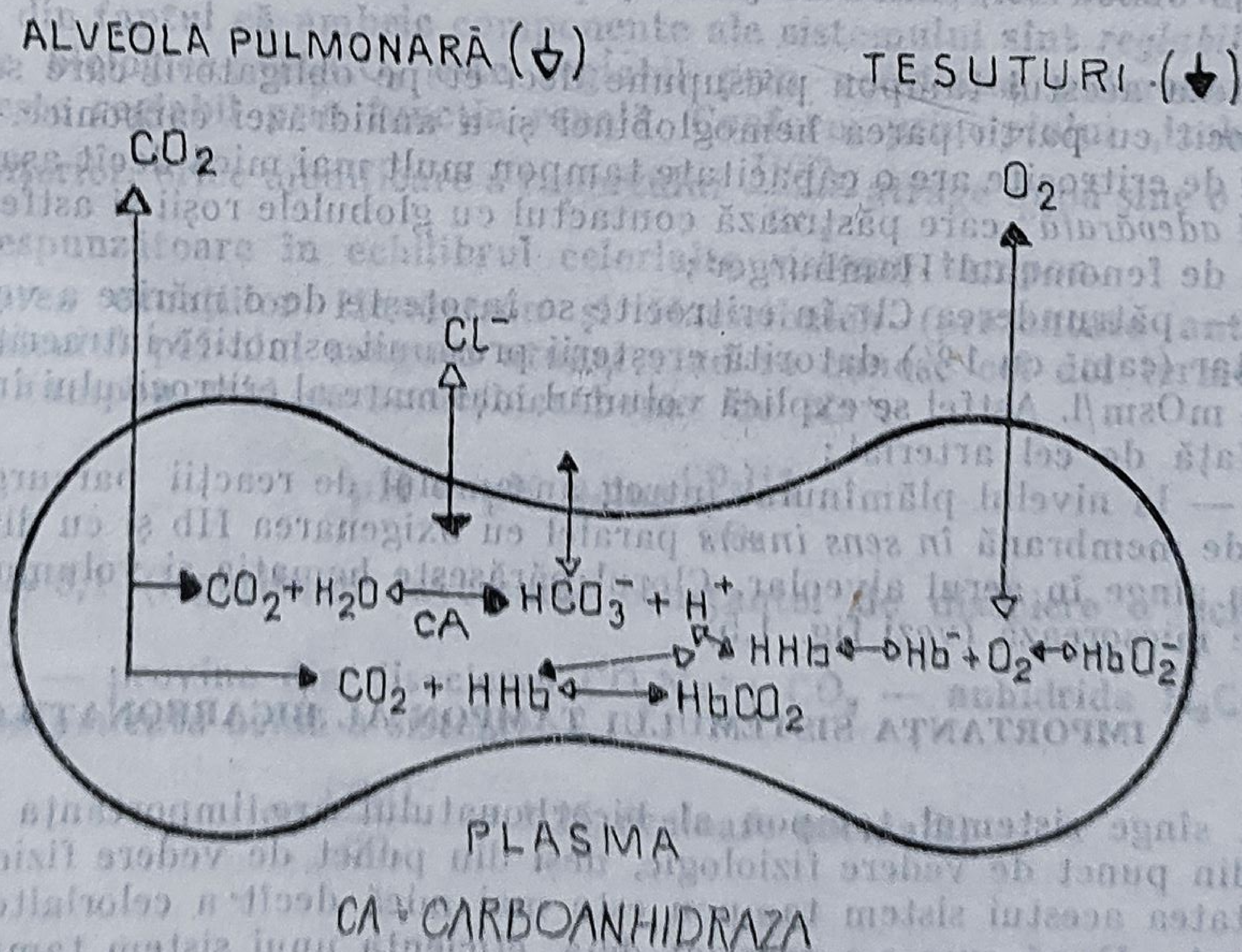


Fig. 1.5 — Fenomenul de membrană Hamburger (după Schmidt).

Difuziunea CO_2 în eritrocit se soldează deci cu formarea de HCO_3^-, H^+ și radicalii carbamat. Soarta acestor compuși este hotărîtă de comportamentul hemoglobinei (Hb);

d) — Hb în capilarul arterial periferic ajunge oxigenată ca HbO_2 (oxihemoglobină, formată la nivelul plămînului). Avînd caracter acid, HbO_2 fixează K^+ ca HbOK. Presiunea parțială a O_2 (pO_2) este mai scăzută la nivel tișular decît în sînge. Ca urmare a gradientului pO_2 între sînge și țesuturi, O_2 difuzează în țesut. Hemoglobina se transformă în Hb redusă, transformare care implică o modificare reversibilă a punctului izoelectric și o scădere a caracterului acid al Hb. În această nouă ipostază, conformațională, *Hb tamponează ionii de* H^+ eliberați în eritrocit de H_2CO_3 și carbamați și formează Hb redusă (HbH^+). Devenită un acid mai slab decît HbO_2, Hb pierde capacitatea de a lega cationul de K^+;

e) — anionul bicarbonic HCO_3 din eritrocit fixează K^+ eliberat de oxihemoglobină, se formează astfel bicarbonat de K^+, combinație chimică tranzitorie deoarece acumularea rapidă a HCO_3^- în eritrocit (în prezența AC) determină apariția unui *gradient între globul și plasmă*; HCO_3^- are tendința de a difuza în plasmă conform acestui gradient, iar membrana hematiei este permeabilă pentru anioni așa că HCO_3^- poate difuza.

Difuziunea HCO_3^- nu poate fi însoțită de un cation căci membrana hematiei nu este permeabilă pentru cationi.

În vederea menținerii echilibrului Gibbs-Donnan în eritrocit intră un anion în schimb cu cel care iese și acesta este ionul de Cl^- provenit din disocierea Na^+Cl^- plasmatice;

f) — Cl^- care pătrunde în eritrocit fixează K^+ și formează KCl. Ionii de Na^+ rămași în plasmă se combină cu anionul bicarbonic HCO_3^- care difuzează din eritrocit.

Se formează astfel $NaHCO_3$, componenta bazică a sistemului tampon bicarbonat.

Sinteza acestui tampon presupune deci etape obligatorii care se petrec în eritrocit cu participarea hemoglobinei și a anhidrazei carbonice. Plasma *separată* de eritrocite are o capacitate tampon mult mai mică decît așa-numita *„plasmă adevărată"* care păstrează contactul cu globulele roșii și astfel „beneficiază" de fenomenul Hamburger;

g) — pătrunderea Cl^- în eritrocite se însoțește de o mărire a volumului eritrocitar (cam cu 1%) datorită creșterii presiunii osmotice intraeritrocitare cu 3—4 mOsm/l. Astfel se explică volumul mai mare al eritrocitului în sîngele venos față de cel arterial;

h) — la nivelul plămînului întreg ansamblul de reacții parcurge fenomenul de membrană *în sens invers* paralel cu oxigenarea Hb și cu difuziunea CO_2 din sînge în aerul alveolar. Clorul părăsește hematia și volumul eritrocitar se micșorează (vezi fig. 1.5).

IMPORTANȚA SISTEMULUI TAMPON AL BICARBONAȚILOR

În sînge sistemul tampon al bicarbonatului are importanța cea mai mare din punct de vedere fiziologic, deși din punct de vedere fizico-chimic eficacitatea acestui sistem tampon este mai mică decît a celorlalte sisteme enumerate. După cum s-a precizat deja, eficiența unui sistem tampon este, în general, cu atît mai mare cu cît pK-ul său este mai apropiat de pH-ul

mediului. Sistemul tampon bicarbonat are un pK = 6,1, valoare destul de depărtată de pH-ul sanguin (7,35) ceea ce denunță eficacitatea mediocră a sistemului considerat numai din acest punct de vedere. Afirmația în legătură cu importanța tamponului acid carbonic/bicarbonat de Na^+ rămîne totuşi corectă dacă luăm în considerație două aspecte:

a) — sistemul bicarbonatului plasmatic se află în plasmă în cantități mari, mai mari decît alte sisteme tampon. De aceea practic, cantitatea de bicarbonat de sodiu indică posibilitatea sîngelui de a tampona substanțele acide (acidul lactic, acetic, β-hidroxibutiric etc.).

Importanța pe care fiziologia clasică o atribuie bicarbonatului de Na este concretizată în noțiunea de „rezervă alcalină" (RA).

RA este cantitatea de CO_2 aflată în 100 ml plasmă sub formă de $NaHCO_3$, la o temperatură de 38°C, la o presiune atmosferică de 760 mmHg şi o presiune parțială a $CO_2(pCO_2)$ de 40 mmHg (normal 55—60 vol CO_2/100 ml).

Hiperproducția metabolică de cataboliți acizi utilizează această „rezervă" şi, cîtă vreme capacitatea ei de tamponare nu este epuizată, pH-ul rămîne constant între limitele fiziologice. O simplă determinare de pH nu este suficientă pentru aprecierea echilibrului acido-bazic întrucît pH-ul poate fi normal pe lîngă o RA normală (echilibru acido-bazic normal) sau pH-ul poate fi normal pe lîngă o RA în curs de epuizare (dezechilibru acido-bazic compensat încă).

Din păcate nici noțiunea de rezervă alcalină nu are o semnificație satisfăcătoare din punct de vedere fiziologic. Determinarea RA (cu metoda van Slyke) presupune utilizarea de plasmă separată prin centrifugare a cărei putere tampon diferă cum s-a mai spus, de plasma „adevărată".

RA determinată *in vitro* poate să nu reprezinte măsura reală integrală a capacității tampon a sîngelui, care după cum vom vedea, poate fi apreciată dintr-un ansamblu de parametri mai exacți.

b) — importanța sistemului tampon acid carbonic/bicarbonat de Na^+ provine şi din faptul că ambele componente ale sistemului sînt *reglabile* prin mecanisme biologice; H_2CO_3 este reglabil prin ventilația pulmonară, iar $NaHCO_3$ este reglabil prin funcția renală. Conform principiului „izohidric" enunțat anterior, orice modificare a raportului $\frac{HCO_3}{CO_2}$ atrage după sine o modificare corespunzătoare în echilibrul celorlalte sisteme tampon.

Aplicarea ecuațiilor Henderson şi Hasselbalch (prezentate anterior) permite calculul pH-ului sanguin atunci cînd se cunosc cei doi termeni ai sistemului tampon acid carbonic/bicarbonat de Na^+.

$$pH = pK + \log \frac{CO_3H^-}{CO_2}$$

unde pK = 6,1 (logaritmul inversului constantei de disociere a acidului carbonic).

CO_3H^- — provine din disocierea CO_3Na^+; CO_2 — anhidrida H_2CO_3 şi exprimă componenta acidă a sistemului

$$\log \frac{CO_3H^-}{CO_2} = 1,25 \text{ (valoare normală)}$$

deci:

$$pH = 6,1 + 1,25 = 7,35$$

Rezultă că pH-ul sanguin poate fi determinat prin valoarea raportului CO_3H^-/CO_2 din plasmă (pK fiind constant la temperatură constantă).

În mod normal valoarea raportului $\frac{CO_3H^-}{CO_2}$ este aproximativ 20/1 în favoarea componentei bicarbonat și este păstrat constant.

Dezechilibrul acido-bazic se instalează atunci cînd valoarea raportului de mai sus se modifică.

Eficiența celorlalte sisteme tampon din sînge rămîne totuși considerabilă. Din punct de vedere fizico-chimic, fosfații au o putere tampon mai mare (pK = 6,8) ; fiziologic însă, tamponul fosfat din sînge este mai puțin eficace pentru că se află în cantitate de aproximativ 6 ori mai mică decît bicarbonatul. La nivelul tubilor renali sistemul tampon al fosfaților dobîndește o importanță deosebită.

Proteinele, au de asemenea valori ale pK destul de apropiate de pH-ul sanguin. Avînd caracter amfoter ele sînt capabile să fixeze sau să cedeze protoni. În funcție de pH-ul mediului și de punctul lor izoelectric, proteinele au funcție tampon atît antiacidă cît și antialcalină, avînd maximum de eficiență în mediul intracelular. Deși mai puțin mobile și prompte decît sistemele din sînge, sistemele tampon intracelulare au un rol important în menținerea echilibrului acido-bazic.

MECANISME BIOLOGICE SPECIALE DE MENȚINERE A ECHILIBRULUI ACIDO-BAZIC

Rolul ventilației pulmonare. Plămînul este organul principal care reglează eliminarea acizilor volatili, cel mai important în condiții fiziologice fiind H_2CO_3 care se elimină sub formă de CO_2.

Frecvența și amplitudinea respirațiilor sînt reglate de pCO_2 sanguin și concentrație H^+ prin acțiune directă asupra neuronilor respiratori din formațiunea reticulată bulbo-pontină. Creșterea pCO_2 și a H^+ stimulează ventilația. Scăderea asociată a pO_2 „multiplică" efectul stimulator al creșterii pCO_2 și H^+.

Deci, *pCO_2 este un parametru important pentru înțelegerea echilibrului acido-bazic.* Valorile normale ale pCO_2 sînt de 40 mmHg în sîngele arterial și aproximativ 46 mmHg în sîngele venos amestecat. Valori anormale ale pCO_2 caracterizează dezechilibrele acido-bazice „respiratorii" și anume : pCO_2 crește în acidoza respiratorie (hipoventilație) și scade sub valorile normale în alcaloza respiratorie (hiperventilație).

O funcție ventilatorie normală permite intervenția „compensatorie" a plămînului în menținerea echilibrului acido-bazic. De pildă, producția excesivă de corpi cetonici în diabetul zaharat prin lipsă de insulină, determină *ceto-acidoza* metabolică cu scăderea pH-ului la limite primejdios de joase. Excitarea centrilor nervoși respiratori ca urmare a creșterii concentrației ionilor de H^+ (scăderii pH-ului) produce „marea respirație acidotică" sau dispneea Kussmaul care reprezintă deci efortul „compensator" respirator de a reface pH-ul prin eliminarea crescută a acidității volatile.

Intervenția compensatoare a ventilației pulmonare în reglarea respirației este *limitată în timp*, condiționată de amplitudinea și durata modificărilor de presiune parțială a gazelor (pCO_2, pO_2) sau de pH.

Cu toate aceste limitări, eficienţa intervenţiei respiraţiei în menţinerea echilibrului acido-bazic este *de două ori mai mare decît a sistemelor tampon.*

Rolul rinichiului. Rolul rinichiului în menţinerea echilibrului acido-bazic se realizează prin mecanisme de eliminare a acidităţii fixe, nevolatile cuplate cu mecanisme de economisire a bicarbonatului de Na^+. Zilnic se elimină prin rinichi 40—60 mEq acizi nevolatili şi se economisesc 5 100 mEq de bicarbonat de Na^+.

În condiţii obişnuite rinichiul asigură o continuă acidifiere a urinei apărînd organismul de excesul de ioni H^+ rezultaţi din catabolism.

O urină cu pH = 4,5 are o aciditate de 800 de ori mai mare decît a plasmei ceea ce oferă o măsură a capacităţii de epurare a H^+ prin rinichi. În condiţii metabolice speciale (mai rare) pH-ul mediului intern este ameninţat de un exces de miliechivalenţi alcalini. În aceste situaţii funcţia renală asigură eliminarea unei urini net alcaline (pH = 8).

Limitele largi ale variaţiei pH-ului urinar demonstrează „elasticitatea“ funcţională a unui organ care combină în mod ingenios multiple mecanisme de protecţie ale constantelor homeostaziei mediului intern.

Economisirea bicarbonatului. Na^+ se absoarbe (80% la tubul contort proximal) printr-un mecanism care face să pătrundă pasiv în celula epitelială tubulară (în virtutea unui gradient electro-chimic) şi să părăsească celula epitelială prin mecanism activ trecînd în capilarele peritubulare. Anionul HCO_3^- rămîne în urina tubulară şi are rol de acceptor de H^+. În celula epitelială tubulară se sintetizează H_2CO_3 din CO_2 şi H_2O în prezenţa anhidrazei carbonice (AC). H_2CO_3 disociază în H^+ care trec în urina tubulară şi HCO_3^- care difuzează la polul sanguin al celulei şi reconstituie împreună cu Na^+ bicarbonatul, $NaHCO_3$.

În urină anionul HCO_3^- fixează H^+ şi se elimină prin urină ca H_2CO_3, CO_2, H_2O.

Eficienţa mecanismului constă în recuperarea bicarbonatului cuplată cu excreţia H^+.

Eliminarea fosfaţilor. S-a precizat că sistemul tampon al fosfaţilor dobîndeşte o importanţă deosebită la nivelul epiteliului tubular renal. De fapt, în etapa tubulară a formării urinei intervenţia tamponului fosfat asigură încă o modalitate de a recupera $NaHCO_3$ şi de a secreta H^+. Sistemul tampon al fosfaţilor se află în urina primară în aceeaşi cantitate şi în acelaşi raport ca şi în sînge.

$$\frac{NaH_2PO_4 \text{ (fosfat acid)}}{Na_2HPO_4 \text{ (sare de } Na^+ \text{ a fosfatului)}} = \frac{1}{4} \text{ în sînge şi urina primară}$$

În urina definitivă raportul fosfaţilor se inversează astfel încît se elimină de 9 ori mai mult fosfat acid monosodic decît fosfat disodic.

$$\frac{NaH_2PO_4}{Na_2HPO_4} = \frac{9}{4} \text{ în urină finală } \left(\text{şi poate ajunge la } \frac{50}{1}\right)$$

Inversarea raportului fosfaţilor în cursul etapei tubulare a formării urinei se face tot cu participarea celulei epiteliale tubulare în care se sintetizează H_2CO_3 în prezenţa AC. Reabsorbţia unui ion de Na din molecula de fosfat disodic este înlocuită de secreţia unui ion H^+ (provenit din disocierea H_2CO_3 intraepitelial). Astfel molecula de fosfat disodic acceptă un H^+ în locul Na^+

şi se transformă în fosfat monosodic acid. Treptat reabsorbţia Na^+ şi înlocuirea lui cu H^+ inversează raportul fosfaţilor. Na^+ absorbit împreună cu anionul HCO_3 de provenienţă intracelulară va reface bicarbonatul plasmatic.

Şi în acest caz, eficienţa sistemului constă în economisirea bicarbonatului de Na cuplată cu eliminarea unui ion H^+ fixat de fosfaţi.

Secreţia tubulară de amoniac (NH_3). Metabolismul celulei epiteliale tubulare permite sinteza NH_3 sub acţiunea unor enzime specifice. 60% din amoniac provine din glutamină sub acţiunea glutaminazei, restul din dezaminarea altor aminoacizi ca alanina şi glicocolul. NH_3, fiind extrem de difuzibil trece prin peretele celulei epiteliale în urina tubulară. Paralel, se petrec celelalte două procese : reabsorbţia de Na^+ din urină în sîngele peritubular şi sinteza H_2CO_3 în celula tubulară în prezenţa AC, cu disociere rapidă în H^+ şi HCO_3. Ionii H^+ trec în urina tubulară unde împreună cu NH_3 formează ionul nedifuzibil NH_4^+ care se va elimina sub formă de săruri de amoniu. Anionul HCO_3^- difuzează din celula tubulară în circulaţie şi reconstituie $NaHCO_3$.

De fapt şi acest sistem a permis, ca şi cele anterioare, cuplarea secreţiei de H^+ cu reabsorbţia bicarbonatului.

În condiţii obişnuite deci, rolul rinichiului în menţinere a echilibrului acido-bazic constă în acidifierea urinei şi economisirea bicarbonatului.

Aceste mecanisme vor fi utilizate la maximum ori de cîte ori creşterea concentraţiei ionilor H^+ în mediul intern determină o acidoză.

În condiţiile (mai rare dar posibile) producerii unei alcaloze (creşterea pH-ului sanguin peste 7,4) celula epitelială tubulară renală *alcalinizează* urina prin :

— limitarea reabsorbţiei $NaHCO_3$ care, departe de a fi recuperat integral, trece în urină în cantităţi variabile ;

— limitarea eliminării H^+, creşterea proporţiei de fosfat disodic în urina definitivă şi scăderea producţiei de NH_3 şi a eliminării sale ca săruri de amoniu.

Rolul altor organe şi ţesuturi. Dată fiind larga răspîndire a sistemelor tampon intracelulare, se înţelege că toate ţesuturile şi organele sînt capabile să menţină constantă concentraţia ionilor H^+ utilizînd în special puterea tampon a fosfaţilor anorganici şi a proteinelor. Unele ţesuturi şi organe dispun de posibilităţi particulare de influenţare a echilibrului acido-bazic. *Ficatul* asigură prelucrarea metabolică a acidului lactic şi a altor cataboliţi acizi. *Pielea* intervine ca şi rinichiul în eliminarea acidităţii fixe prin intermediul secreţiei sudorale care conţine cantităţi variabile de acid lactic şi uric. Tractul digestiv este un „consumator" de H^+ pentru secreţia HCl în timpul digestiei gastrice dar şi de $NaHCO_3$ pentru secreţia sucurilor alcaline intestinale. Se înţelege că pierderile excesive de secreţii (prin vărsături sau diaree) determină nu numai un dezechilibru hidro-electrolitic ci şi un dezechilibru acido-bazic variabil. Prevenirea şi corectarea unor asemenea tipuri de dezechilibre presupune cunoaşterea principalelor modalităţi fiziologice de reechilibrare acido-bazică.

În concluzie : în ansamblul lor mecanismele fizico-chimice şi biologice nu pot fi concepute în mod separat. Ele formează un sistem funcţional unitar în cadrul căruia intervenţia sistemelor tampon este promptă (latenţă de cîteva zecimi de secundă) dar cu eficienţă limitată, în timp ce mecanismele biologice intervin mai tardiv (latenţa 1—3 minute pentru aparatul respirator şi ore pentru rinichi) dar pe durată lungă şi cu eficienţă maximă.

VARIAȚII ALE ECHILIBRULUI ACIDO-BAZIC ȘI MECANISME DE REECHILIBRARE

Determinarea raportului $\frac{HCO_3}{CO_2}$ permite aprecierea stării de ansamblu a tuturor sistemelor tampon (corelate cu tamponul bicarbonat conform principiului „izohidric"). Aplicarea ecuației Hendersòn-Hasselbalch permite calcularea pH-ului sanguin în funcție de valoarea raportului sare/acid.

$$pH = pK + \log \frac{HCO_3^-}{CO_2}$$

Cîtă vreme valoarea acestui raport este apropiată de 20/1 pH-ul rămîne între limitele normale. Modificarea valorii raportului indică un dezechilibru acido-bazic, fie o acidoză, fie o alcaloză.

Dacă dezechilibrul este minim și mecanismele fiziologice de reechilibrare sînt eficiente, pH-ul rămîne normal sau aproape de normal, iar dezechilibrul respectiv este considerat *compensat*.

Dacă, dimpotrivă, dezechilibrul este important și mecanismele de compensare devin insuficiente, pH-ul iese dintre limitele foarte strîn e ale valorilor normale, dezechilibrul este *decompensat* și în scurtă vreme, în lipsa unei intervenții corecte, devine incompatibil cu viața.

Acidoza

Este consecința scăderii valorii raportului HCO_3^-/CO_2 datorită modificării unuia din termenii raportului. Există deci două variante posibile : acidoza metabolică și cea respiratorie.

Acidoza metabolică — apare cînd scade componenta HCO_3^- provenită din $NaHCO_3$, ori de cîte ori bicarbonatul este utilizat împreună cu celelalte baze-tampon la neutralizarea unor acizi rezultați din metabolism.

Tendința *fiziologică* la acidoză metabolică se constată în cursul digestiei intestinale cînd se consumă bicarbonat pentru elaborarea sucurilor alcaline sau în efort fizic intens cînd se acumulează acid lactic în cantități mari.

Acidoza metabolică manifestă se instalează în condiții nefiziologice. Este cel mai frecvent dezechilibru acido-bazic în patologie și se instalează în diferite circumstanțe ca de exemplu :

— diabetul zaharat prin lipsa insulinei cînd acidoza se datorează excesului de corpi cetonici (acid acetil-acetic, acid β-hidroxibutiric etc.) ;

— în subnutriție cu aport glucidic insuficient și utilizare de surse neglucidice de energie generatoare de ceto-acidoză ;

— în diareele (de diverse cauze) cu pierderi mari de apă, electroliți, bicarbonat de Na^+ din sucurile alcaline intestinale ;

— în insuficiența renală, cînd rinichiul devine incapabil să mai controleze eliminarea acizilor nevolatili.

Mecanismele de compensare : *a*) — intervenția sistemelor tampon (bicarbonați, fosfați, proteine) — promptă dar epuizabilă în timp. Totalul bazelor tampon scade, devine deficitar și pH-ul sanguin scade sub limita inferioară normală ;

b) — ca urmare a scăderii pH-ului intervine compensarea respiratorie prin polipnee. Se elimină CO_2 în exces, scade componența H_2CO_3 și pH-ul

devine mai puțin acid. Din păcate scăderea pCO_2 în sînge inhibă centrii respiratori, oprește polipneea și limitează efortul compensator respirator ;

c) — funcția renală utilizează la maximum mecanismele de recuperare a $NaHCO_3$ cuplate cu o excreție maximală de ioni H^+. (Acest ultim mecanism compensator iese din discuție în cazul insuficienței renale.) Epuizarea sau ineficiența mecanismelor de compensare se soldează cu suferința sistemului nervos central extrem de sensibil la acidoză, suferință care poate duce rapid la instalarea stării de *comă acidolică*.

Acidoza respiratorie — caracterizată prin creșterea pCO_2 (și deci a H_2CO_3) în sînge.

Tendința *fiziologică* la acidoză respiratorie se remarcă de obicei dimineața, după mai multe ore de somn în cursul căruia tonusul funcțional al centrilor respiratori este mai scăzut, sensibilitatea lor la CO_2 mai mică iar pCO_2 sanguin crește cu cîțiva mmHg.

Acidoza respiratorie francă — se instalează ori de cîte ori funcția aparatului respirator în efectuarea schimbului de gaze devine insuficient în circumstanțe ca :

— insuficiențele ventilatorii din diferite afecțiuni pulmonare acute (bronhopneumonie, pneumotorax accidental) sau cronice (tuberculoză, emfizem) ;

— perturbări în funcția centrilor respiratori (intoxicații sau paralizii) ;

— tulburări hemodinamice în mica circulație care determină un dezechilibru ventilație-perfuzie cu repercusiuni asupra schimburilor de O_2 și CO_2.

Mecanismele de compensare sînt în primul rînd bazate pe funcția renală (funcția respiratorie fiind compromisă). Ele constau în :

a) — economisirea maximă a $NaHCO_3$. Creșterea bicarbonatului contrabalansează creșterea pCO_2 avînd tendința de a normaliza raportul sare/acid și deci și pH-ul ;

b) — secreția corespunzătoare crescută a ionilor de H^+ prin toate mecanismele cuplate cu reabsorbția bicarbonatului ;

c) — funcția compensatoare renală este completată de eliminarea extrarenală de ioni H^+ (secreția glandelor sudoripare, salivare, gastrice).

Alcaloza

Se instalează ca o consecință a creșterii valorii raportului HCO_3^-/CO_2 datorită modificării unuia din cei doi termeni ai raportului. Și în acest caz deci sînt două variante posibile : alcaloza metabolică și alcaloza respiratorie.

Alcaloza metabolică — este caracterizată prin creșterea componentei HCO_3^-, deci a componentei „bază" a sistemului tampon bicarbonat.

Tendința *fiziologică* la alcaloză metabolică este extrem de rară. În timpul digestiei gastrice consumul de H^+ pentru secreția HCl cuplat cu producția de $NaHCO_3$ de către celula epitelială a mucoasei gastrice determină o modificare tranzitorie a pH-ului sanguin către limitele mai alcaline ale valorilor normale.

Alcaloza metabolică manifestă este de asemenea întîlnită mai rar decît acidozele fiind posibilă în cîteva eventualități ca de exemplu : — în abuzul (ingestia necontrolată) de bicarbonat de Na^+ la ulceroși ;

— în cazul pierderilor masive de HCl prin vărsături incoercibile cu conținut strict gastric;

— în hiperaldosteronism cînd efectele mineralocorticoizilor în exces determină retenția crescută de $Na^+HCO_3^-$ și eliminări crescute de H^+.

Mecanismele de compensare : *a*)— se modifică echilibrul sistemelor tampon din sînge prin ieșirea Cl^- din eritrocit și formarea de NaCl cu Na^+ provenit din bicarbonat. Anionul bicarbonic HCO_3^- rămas liber formează H_2CO_3. Se realizează astfel o tentativă de a crește și componenta acidă a sistemului tampon bicarbonat;

b) — compensarea respiratorie se caracterizează prin deprimarea respiratorie datorită pH-ului alcalin și a influenței sale asupra mecanismelor reglatoare ale respirației. Scăderea amplitudinii și frecvenței respiratorii determină creșterea pCO_2 în sînge, deci crește componenta acidă H_2CO_3, cu rol în normalizarea raportului sare/acid și deci a pH-ului. Și în acest caz intervenția respiratorie este limitată, întrucît creșterea pCO_2 peste o anumită valoare excită centrii respiratori și deprimarea încetează. CO_2 se elimină în cantități mai mari, H_2CO_3 scade și pH-ul redevine alcalin datorită excesului de baze.

c) — compensarea renală se manifestă prin:

— reducerea reabsorbției $NaHCO_3$ care apare în urina definitivă;

— reducerea secreției de H^+ (Na^+ se reabsoarbe în schimb cu ionii de K^+);

— modificarea echilibrului fosfaților (se elimină proporții crescute de PO_4HNa_2, deci se economisesc ionii H^+ și se elimină mai mult Na^+;

— reducerea amoniogenezei și deci reducerea eliminărilor de H^+ ca ioni NH_4^+.

Depășirea mecanismelor compensatoare se soldează cu valori de pH peste limita superioară alcalină. Ca urmare se pot instala manifestări de spasmofilie sau tetanie hipocalcemică. La pH alcalin fracțiunea ionizată a Ca plasmatic scade pe seama creșterii Ca neionizat și nedifuzibil legat de proteine. Scăderea Ca ionic determină creșterea excitabilității neuro-musculare și deci instalarea posibilă a semnelor de tetanie prin lipsă relativă de Ca^{++} (Ca plasmatic total este normal).

Alcaloza respiratorie — corespunde scăderii H_2CO_3 în sînge și deci a pCO_2 și se instalează ca o consecință a hiperventilației fără efort fizic. Tendința *fiziologică* la alcaloză apare în cîteva eventualități:

— la temperatură ambiantă crescută (ca mecanism termolitic);

— în cursul ascensiunilor cu avionul în condiții de depresurizare accidentală;

— în emoții puternice însoțite de hiperventilație.

Hiperventilația patologică din stările febrile sau în cazul intoxicației centrilor respiratori (cu salicilat) poate determina o alcaloză francă.

Mecanismele de compensare sînt esențialmente renale și constau din limitarea tuturor mecanismelor de economisire a bicarbonatului și de eliminare a ionilor H^+;

— bicarbonatul de Na^+ nu se mai reabsoarbe și apare în urina finală în cantități crescute;

— secreția NH_3 și eliminarea NH_4 este diminuată pînă la blocare;

— secreția fosfatului acid scade și în urina finală se elimină predominant fosfat bazic — PO_4HNa_2.

ELEMENTELE FIGURATE

HEMATOPOEZA (DATE GENERALE INTRODUCTIVE)

Formarea elementelor figurate ale sîngelui (hematopoeza) parcurge de-a lungul existenţei cîteva etape diferite şi are sedii diferite caracteristice fiecărei etape.

Hematopoeza la embrion şi făt. Hematopoeza apare cam în a 29-a zi de gestaţie la specia umană şi parcurge mai multe etape în viaţa intrauterină (fig. 1.7).

Etapa mezoblastică are loc predominant intravascular în insulele Wolf şi Pander, unde se formează celule endoteliale şi celule sanguine primitive nediferenţiate. La sfîrşitul celei de a 5-a săptămîni de gestaţie această etapă scurtă încetează şi sediul principal al hematopoezei devine ficatul şi apoi şi splina.

Etapa hepato-splenică — durează pînă în luna a VI-a a dezvoltării fetale şi acceptă ca sedii accesorii timusul şi chiar ganglionii limfatici. În această perioadă se formează hematii tinere, iniţial nucleate, de dim nsiuni mari. Geneza elementelor figurate încetează practic în splină după luna a V-a şi în ficat după luna a VI-a de viaţă fetală, dar în ambele organe poate să continuie o foarte slabă activitate hematopoetică pînă la naştere şi chiar în primele săptămîni după naştere. La adult ficatul şi splina nu sînt organe ale hematopoezei dar conservă un potenţial hematoformator care se actualizează în unele stări patologice.

Etapa medulară — începe încă în cursul celei precedente, în luna a IV-a sau a V-a a vieţii intrauterine şi devine cantitativ din ce în ce mai importantă începînd cu luna a VI-a pînă la naştere, avînd ca sediu principal măduva osoasă.

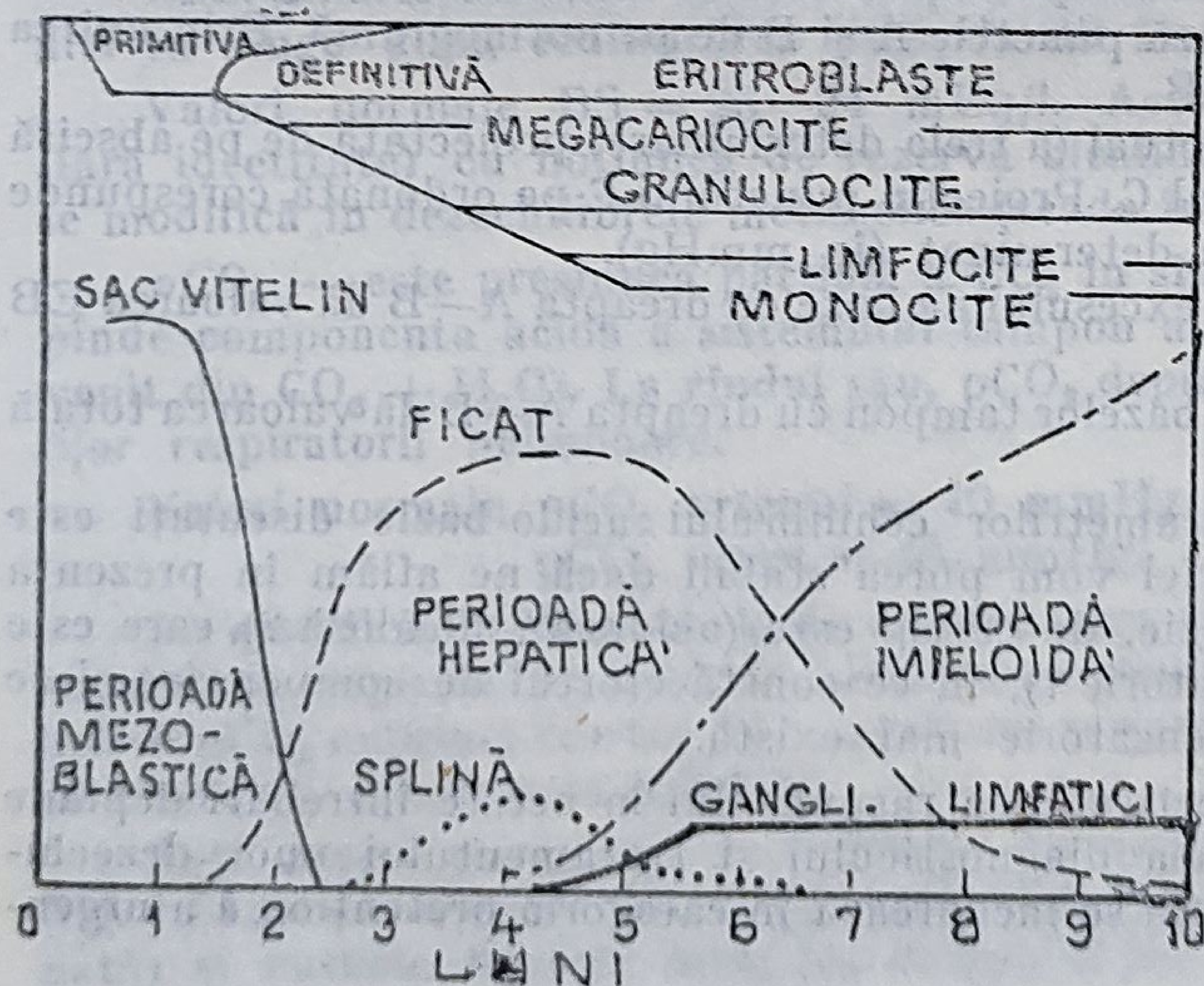


Fig. 1.7 — Stadiile hematopoezei embrionare şi fetale (după Wintrobe, 1974).

Hematopoeza la adult. Imediat după naştere toată măduva osoasă este hematogenă. În evoluţia către vîrsta adultă, măduva „roşie" se restrînge în corpul vertebrelor, stern, coaste, oasele centurii scapulare, epifizele oaselor lungi, în restul sistemului osos ţesutul hematoformator fiind treptat înlocuit cu ţesut adipos (măduva „galbenă" care la adult realizează 50% din volumul total al măduvei osoase).

În anumite condiţii, ţesutul adipos poate fi din nou înlocuit cu ţesut hematogen, ceea ce constituie o rezervă funcţională importantă ce permite o stimulare posibilă a hematopoezei de 6—10 ori.

Măduva hematogenă este sediul unor procese de multiplicare celulară asigurată prin mitoze succesive, însoţite de sinteze proteice care solicită precursori, enzime şi cofactori numeroşi. Schimburile metabolice active între ţesutul hematogen şi sînge, aportul de substanţe energetice, plastice şi funcţionale este asigurat de un debit circulator crescut la nivelul măduvei osoase (cam 1/4 din debitul cardiac), de o bogată irigaţie medulară şi de arhitectura specială şi structura endoteliului sinusurilor medulare. La nivelul acestor sinusuri, celule sanguine adulte formate extravascular părăsesc măduva pentru a trece definitiv în circulaţie. Elementele celulare suficient maturizate morfo-funcţional au plasticitatea necesară pentru a putea străbate endoteliul vascular al sinusurilor medulare trecînd în circulaţia generală. În anumite condiţii patologice care afectează permeabilitatea sistemului sinusoidal pot trece în sînge şi elemente celulare încă imature.

Se admite că geneza elementelor figurate începe cu o celulă „suşe" *nediferenţiată, pluripotentă* numită *hemohistioblast.*

Această celulă reticulară nediferenţiată şi pluripotentă dă naştere, prin mitoze care se desfăşoară într-un ritm foarte lent, unui al doilea tip de precursor al hematopoezei denumit celulă „suşe" *prediferenţiată*, care, după 10—20 de diviziuni, urmează a da naştere celulei „cap de serie" pentru linia roşie (formatoare de eritrocite), pentru linia albă (formatoare de leucocite) sau linia megacariocitară (formatoare de trombocite) (fig. 1.8).

Mecanismul exact al proceselor de diferenţiere iniţială nu este cunoscut încă în suficientă măsură, deşi existenţa unor factori reglatori ai hematopoezei a fost demonstrată experimental şi clinic.

Hematopoeza se realizează cu participarea sistemului reticulohistiocitar (SRH) în care se încadrează, după Aschoff (1913), celule prezente în diferite organe în afară de măduva hematogenă. Celulele acestui sistem provin tot din celule reticulare nediferenţiate, sînt numite histiocite şi posedă proprietăţi funcţionale comune caracteristice : proprietatea de a îngloba particule coloidale (coloidopexie) şi de a fagocita macromoleculele ingerate ; histiocitul funcţionează deci ca *macrofag.* O parte din celulele SRH sînt fixe (de pildă celulele Kupfer din peretele sinusoidului hepatic), altele sînt mobile (de pildă leucocitele mononucleare circulante). Elementele fixe şi cele mobile ale sistemului se află într-un echilibru dinamic (monocitele putînd deveni histiocite şi invers).

Dinamica mecanismelor hematopoetice în stadiile diferenţiate (din momentul formării celulei „cap de serie" şi reglarea neuro-umorală a acestor mecanisme, vor fi discutate în cele ce urmează pentru fiecare categorie de elemente figurate.

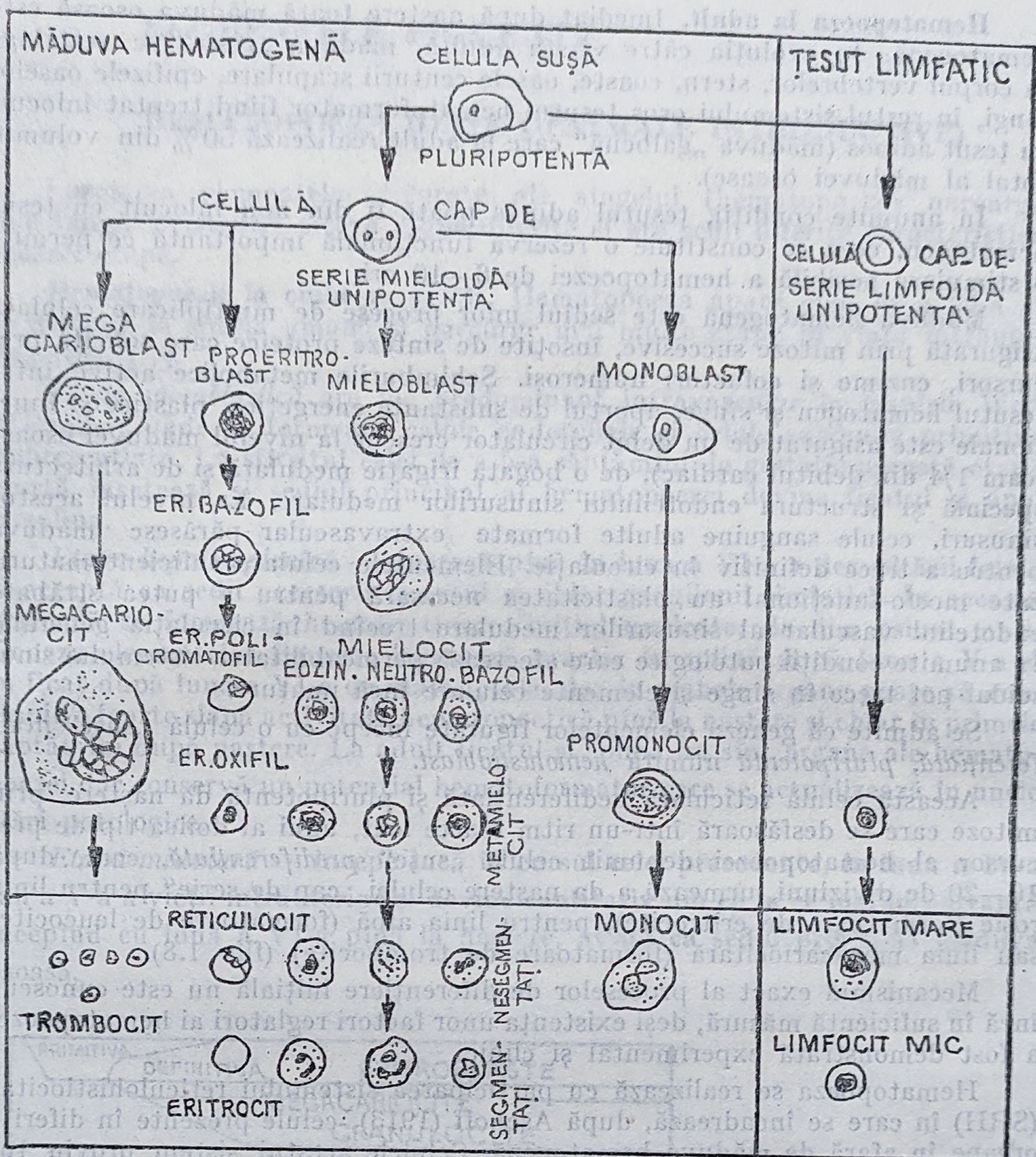


Fig. 1.8 — Evoluția hematopoezei.

ERITROCITELE

Principalele funcții îndeplinite de eritrocite sînt : funcția de transport a O_2 și CO_2, funcția de reglare a echilibrului acido-bazic (ambele realizate cu participarea obligatorie a hemoglobinei) și funcția de suport al antigenelor de grup sanguin (realizată de membrana eritrocitară).

Numărul hematiilor este de aproximativ $4,5 \times 10^6/mm^3$—$5 \times 10^6/mm^3$ de sînge cu variații individuale destul de mari.

Modificările fiziologice ale numărului de hematii sînt condiționate de vîrstă, sex, pO_2 în aerul alveolar, starea de repaus sau efort fizic. La nou-

născutul la termen în vîrstă de o zi numărul de hematii este în medie de $5{,}8 \times 10^6/mm^3$ ceea ce corespunde unui hematocrit de 57% și unei cantități de Hb de 18,5 g%. La vîrstnici, după unele constatări, numărul hematiilor este ceva mai scăzut probabil datorită deprimării generale a ritmului sintezelor (deci și a eritropoezei) și a înlocuirii unei părți din măduva hematogenă a adultului cu țesut adipos.

La bărbatul adult numărul de hematii este mai mare decît la femeie ($5 \times 10^6/mm^3$ la bărbat față de $4{,}5 \times 10/^6mm^3$ la femeie).

În condițiile expunerii la presiune atmosferică scăzută (hipobarism) poliglobulia „de altitudine" are semnificația unui mecanism fiziologic de asigurare a unui aport de O_2 adecvat necesităților.

Efortul fizic determină de asemenea atît mobilizarea sîngelui „stagnant" cît și activarea eritropoezei.

Formă și dimensiuni (fig. 1.9). *Forma* normală a hematiei este aceea de lentilă biconcavă și asigură astfel o maximă suprafață de schimb în raport cu volumul. În unele stări patologice determinate de disfuncția sistemului hematoformator de cauză toxică sau genetic determinată, apar hematii de diferite forme anormale care realizează aspectul de *poikilocitoză* la examenul frotiului de sînge. În aceste condiții pot să apară hematii sferice (sferocitoză), în formă de „seceră" (drepanocitoză), sau în formă de „pară", „rachetă", „măciucă", „disc" etc. În general modificările morfologice se însoțesc de modificări funcționale și de scăderea rezistenței la hemoliză.

Deformabilitatea sau plasticitatea este o proprietate fiziologică importantă a hematiei cu structură și formă normală, care permite circulația în

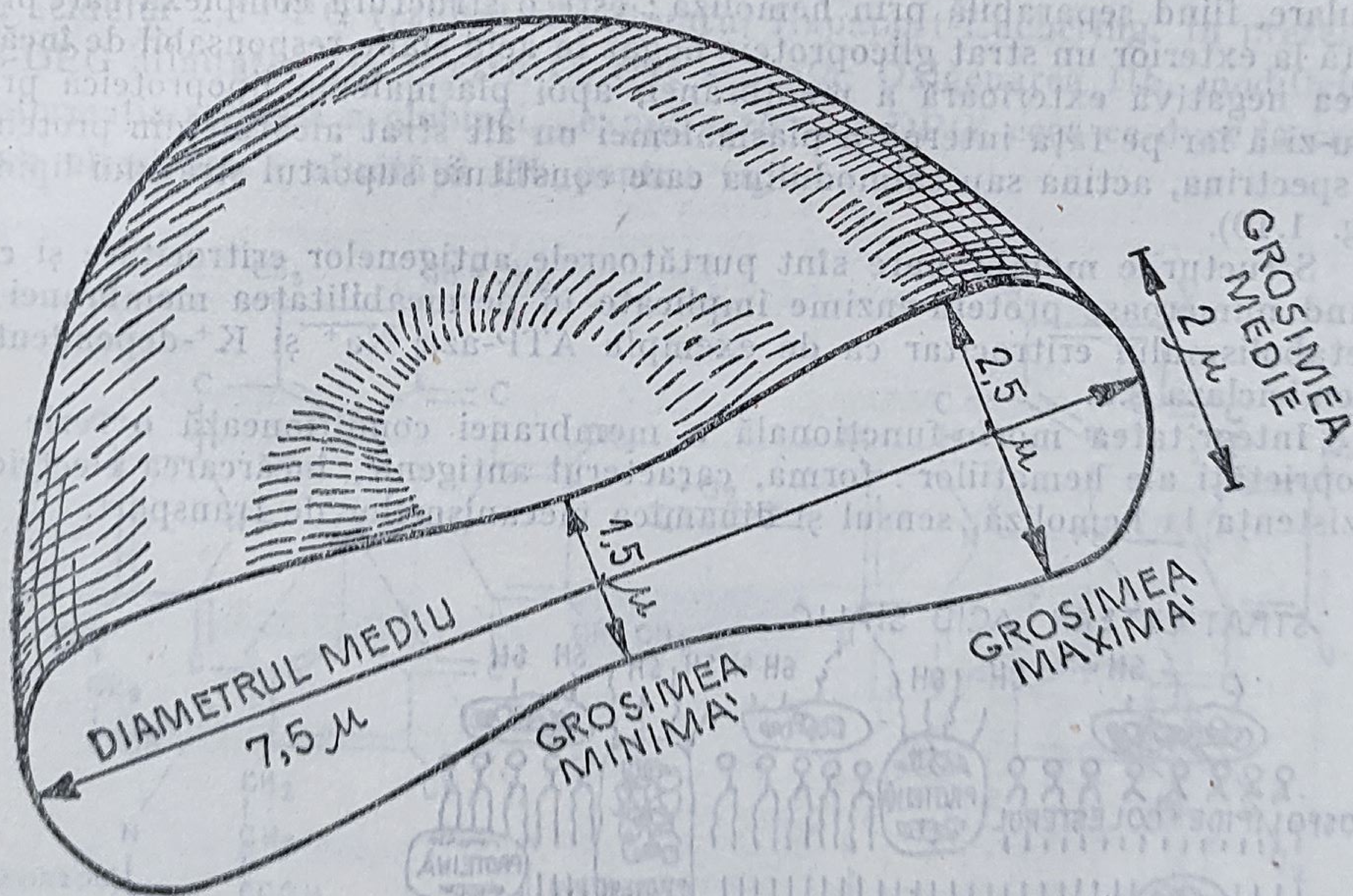


Fig. 1.9 — Dimensiunile și forma hematiei normale.

capilare cu diametru sub 7μ, în special la nivelul sinusoidelor splenice. În patologie, modificarea formei (sferocitoză, drepanocitoză) sau a vîscozității interioare (prezența hemoglobinei C, de pildă) diminuă plasticitatea și scurtează durata de viață a hematiei; în aceste condiții eritroliza excesivă (în primul rînd în capilarele splenice) stă la baza apariției unor anemii hemolitice și explică efectul salutar al splenectomiei în aceste cazuri.

Dimensiunile hematiei normale variază în raport cu specia, în funcție de intensitatea proceselor metabolice. Cu cît metabolismul este mai intens cu atît numărul lor este mai mare, iar dimensiunile hematiei sînt mai mici.

Variații fiziologice ale dimensiunilor hematiei sînt determinate de vîrstă. La naștere diametrul hematiilor este ceva mai mare ca la adult (8—9 μ) și se modifică treptat către dimensiunile normale de la adult în cursul primului an de viață.

În condiții patologice apariția pe frotiu a unor hematii cu variate dimensiuni anormale poartă numele de *anizocitoză*. Hematii cu diametru sub 6 μ (microcite) apar în anemii feriprive sau în cele posthemoragice. Hematii cu diametrul peste 8,5 μ apar în anemiile macrocitare; în anemia pernicioasă Biermer apar megalocite (diametru 12—14 μ).

STRUCTURA FUNCȚIONALĂ ȘI PARTICULARITĂȚILE METABOLICE ALE HEMATIEI

Hematia adultă este o celulă *anucleată*.

Membrana eritrocitară este una dintre cele mai intens studiate membrane celulare, fiind separabilă prin hemoliză; este o structură complexă care prezintă la exterior un strat glicoproteic bogat în acid sialic responsabil de încărcarea negativă exterioară a membranei, apoi plasmalema lipoproteică propriu-zisă iar pe fața internă a plasmalemei un alt strat alcătuit din proteine ca spectrina, actina sau calmodulina care constituie suportul stratului lipidic (fig. 1.10).

Structurile membranare sînt purtătoarele antigenelor eritrocitare și cuprind numeroase protein-enzime implicate în permeabilitatea membranei și metabolismului eritrocitar ca de exemplu ATP-aza Na^+ și K^+-dependentă, adenilciclaza ș.a.

Integritatea morfo-funcțională a membranei condiționează o serie de proprietăți ale hematiilor: forma, caracterul antigenic, încărcarea electrică, rezistența la hemoliză, sensul și dinamica mecanismelor de transport.

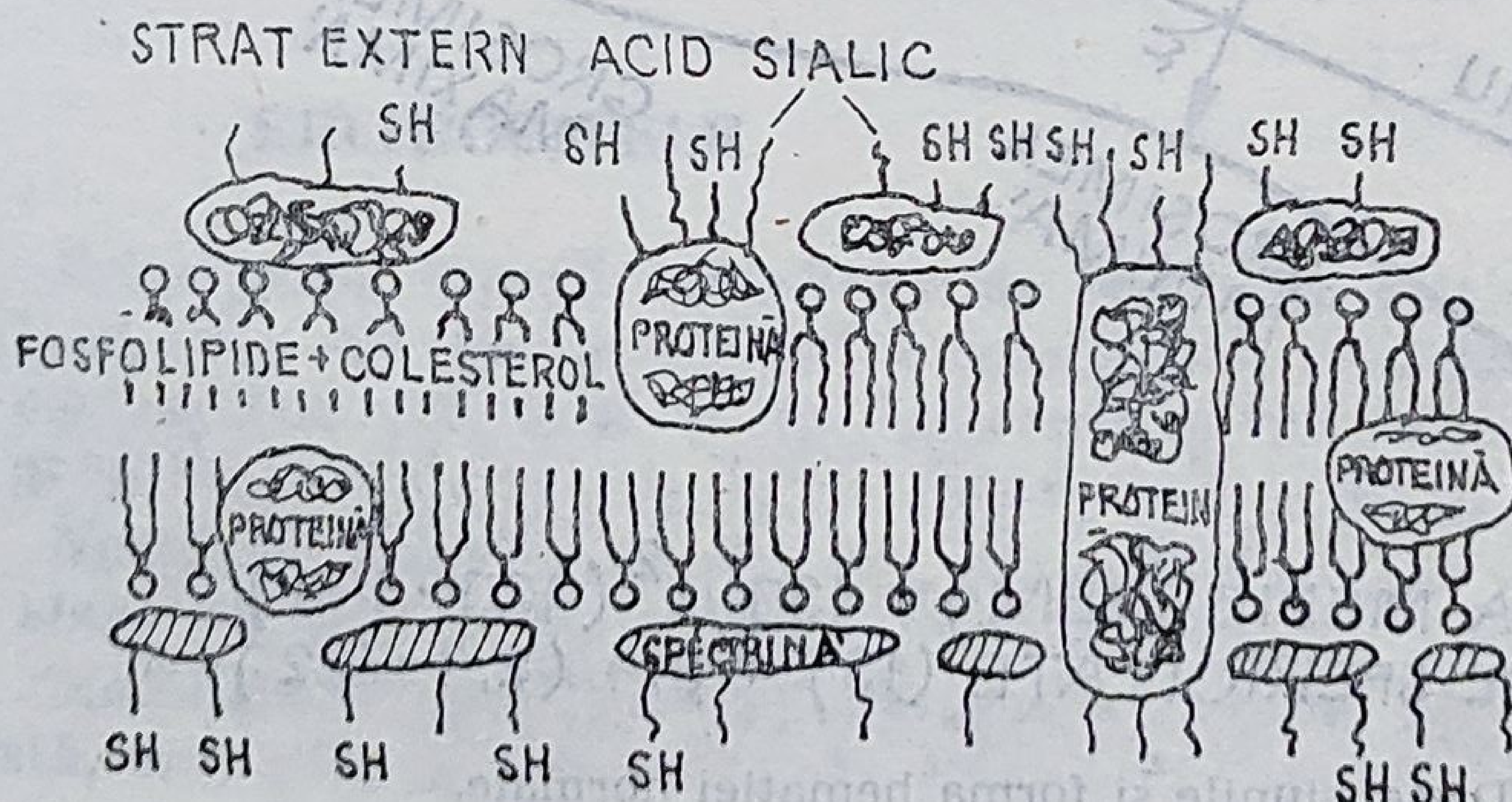


Fig. 1.10 — Schema ipotetică a structurii membranei eritrocitare (după J. Bernard).

Hemul este o feroprotoporfirină în care atomul de Fe bivalent realizează şase legături de tip coordonativ. În hemoglobina redusă, Fe^{++} realizează legăturile coordinative 1—4 cu N inelelor pirolice şi legăturile 5 şi 6 cu azotul inelului imidazolic al histidinei din lanţurile polipeptidice ale globinei. În hemoglobina oxigenată — oxihemoglobina — se realizează aceleaşi legături cu excepţia legăturii 6 care se face cu O_2, fără oxidarea fierului care rămîne în continuare bivalent (fig. 1.15).

La adultul normal, 100 g de hemoglobină conţin 336 mg Fe ; fiecare gram de hemoglobină poate fixa 1,34 cm^3 O_2.

Compuşii fiziologici ai hemoglobinei din punctul de vedere al structurii hemului sînt : oxihemoglobina (HbO_2), hemoglobina redusă (Hb) şi carbohemoglobina (CO_2Hb).

Oxihemoglobina (HbO_2). Formarea HbO_2 este dependentă de presiunea parţială a $O_2(pO_2)$.

Fixarea O_2 pe primul monomer al Hb determină o modificare în conformaţia spaţială a globinei avînd ca rezultat o afinitate crescută pentru O_2 a monomerului următor. Se realizează o interacţiune „hem-hem" (Perutz, 1970) datorită căreia afinitatea pentru O_2 a unui monomer al Hb este condiţionată de oxigenarea monomerului vecin. Astfel, relaţia între pO_2 şi cantitatea de HbO_2 nu este liniară ci se exprimă prin aspectul clasic de „S italic" al curbei de formare — disociere a HbO_2.

Afinitatea Hb pentru O_2 este condiţionată şi de particularităţile metabolismului eritrocitar. Hb redusă are o structură spaţială care îi permite fixarea acidului 2,3-DPG rezultat din shuntul Rapaport-Luebering. În prezenţa 2,3-DPG afinitatea Hb pentru O_2 este scăzută. Oxigenarea Hb, modificînd conformaţia spaţială a globinei, „expulzează" 2,3-DPG, ceea ce duce la creşterea ulterioară a afinităţii Hb pentru O_2.

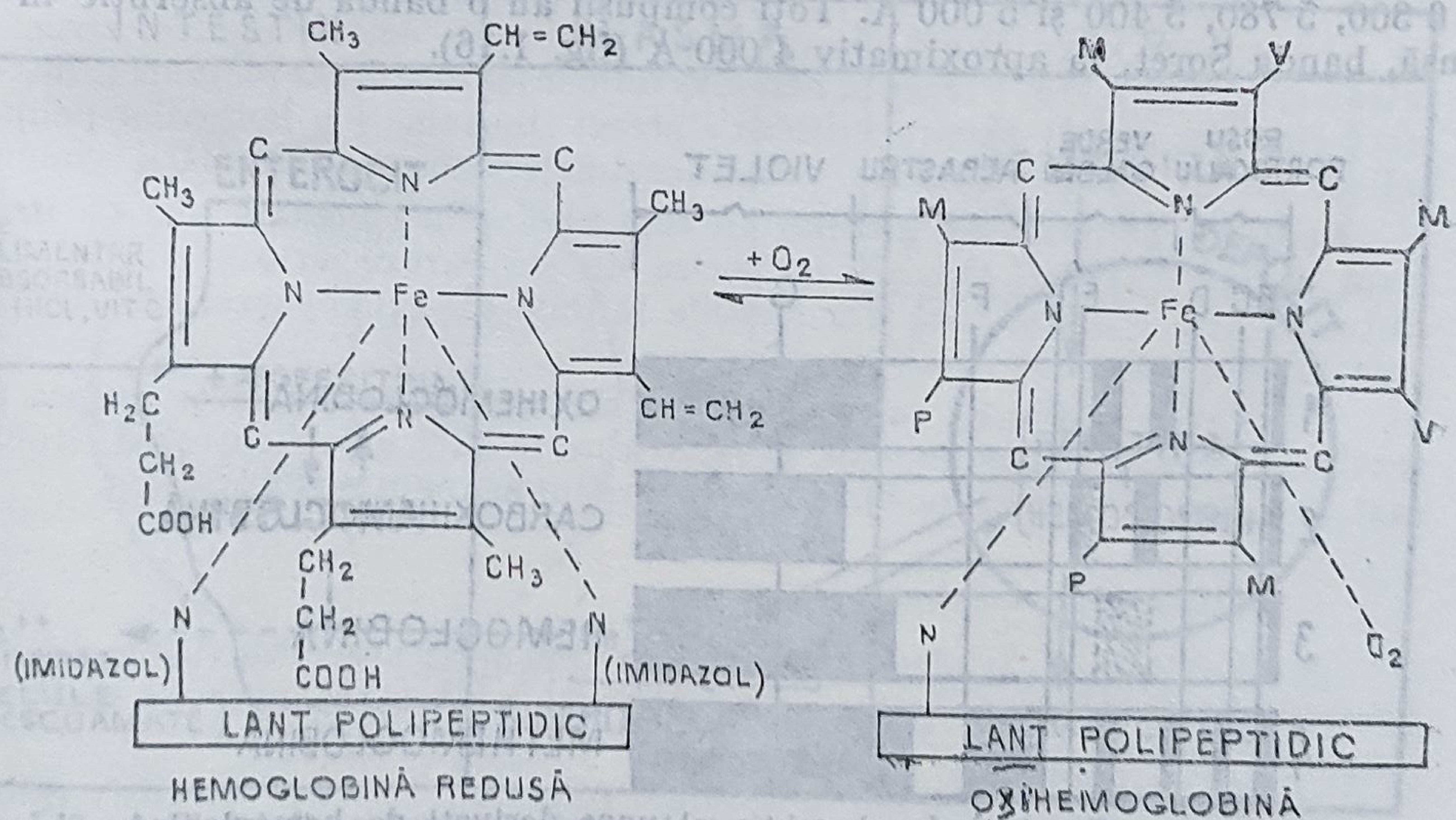


Fig. 1.15 — Structura hemului.

Carbohemoglobina. Formarea carbohemoglobinei (CO_2Hb) este dependentă de pCO_2 în sînge. Creşterea pCO_2 ca şi creşterea concentraţiei tisulare a H^+, creşterea temperaturii locale şi a concentraţiei de 2,3-DPG scad afinitatea Hb pentru O_2 grăbindu-i disocierea, adică deplasînd la dreapta curba de disociere a HbO_2 (efect Bohr).

Modificări în structura hemului pot genera *hemoglobina anormală* ca methemoglobina (metHb), carboxihemoglobina (COHb) sau sulfhemoglobina (SHHb).

Methemoglobina este rezultatul oxidării hemului, conţine Fe^{+++} (fier feric) care fixează stabil OH în locul legăturii labile cu O_2. Mici cantităţi de metHb se produc permanent în condiţii fiziologice dar sînt redate circuitului fiziologic al Hb datorită acţiunii methemoglobin-reductazei (dependente de NADH) şi a acţiunii protectoare a glutationului şi acidului ascorbic. MetHb în sîngele unui adult normal nu depăşeşte 1% din Hb totală. Unele droguri frecvent utilizate (fenacetina, antipirina, lidocaina, bismutul subnitric, nitritul de sodiu şi de amil ş.a.) funcţionează ca agenţi methemoglobinizanţi care oxidînd fierul, împiedică Hb să funcţioneze ca transportor labil de O_2.

Carboxihemoglobina se formează prin expunerea sîngelui la contactul cu monoxidul de carbon (CO). COHb blochează capacitatea de transportor a Hb pentru O_2 determinînd astfel o hipoxie a cărei intensitate şi gravitate depind de cantitatea de hemoglobină sustrasă transportului fiziologic al O_2.

Sulfhemoglobina este un derivat stabil cu sulful care se poate obţine *in vitro* prin acţiunea H_2S în prezenţa unui oxidant şi se poate forma în organism ca şi methemoglobina în prezenţa unor droguri.

Compuşii fiziologici şi patologici ai hemului pot fi identificaţi pe baza spectrului lor de absorbţie caracteristic. Hemoglobina redusă prezintă o singură bandă de absorbţie întinsă între liniile B şi E (liniile Frauenholer) cu maximă intensitate la 5 650 Å. Oxihemoglobina are două benzi caracteristice de absorbţie în dreptul liniei *D* şi liniei *E* cu intensitate maximă la 5 769 şi 5 448 Å. Methemoglobina are 4 benzi de absorbţie cu intensitate maximă la 6 300, 5 780, 5 400 şi 5 000 Å. Toţi compuşii au o bandă de absorbţie intensă, banda Soret, la aproximativ 4 000 Å (fig. 1.16).

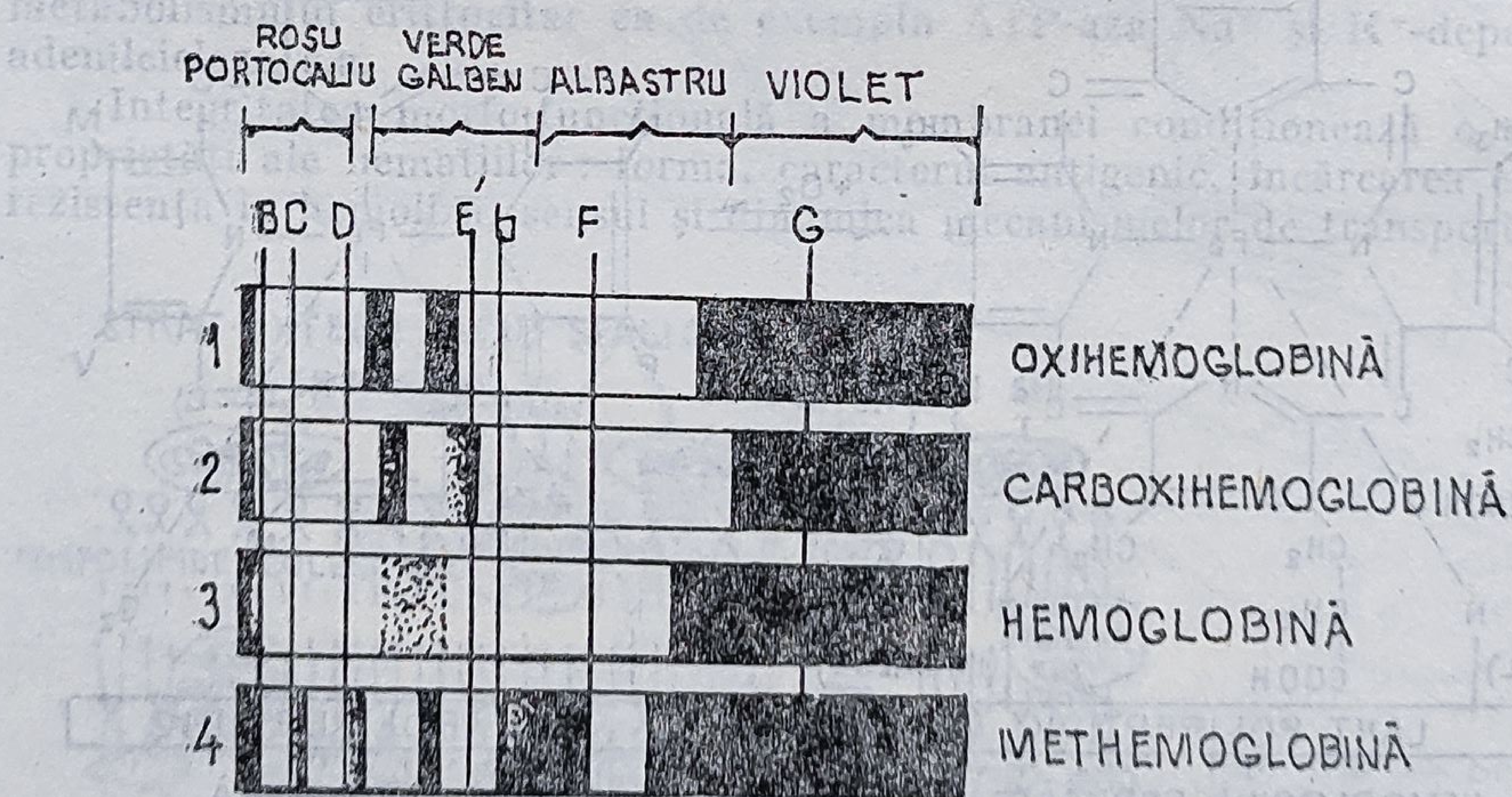


Fig. 1.16 — Spectrul de absorbţie al unor derivaţi de hemoglobină (din Best şi Taylor, după Peterson şi colab.).

METABOLISMUL HEMOGLOBINEI

Bilanțul Fe^{++} în organism

Cantitatea totală de fier a unui organism adult este de aproximativ 5 g, iar repartiția lui tisulară este foarte neomogenă. Fierul din Hb formează 60—70% din fierul total, restul repartizîndu-se astfel: 4% în mioglobină; 1% în enzime (citocromi, citocrom-oxidază, peroxidază, catalază); 0,1% — fixat pe transferină ca formă circulantă plasmatică; 15—30% — stocat în depozite tisulare aflate în echilibru dinamic cu formele circulante (splină, ficat, măduvă, intestin).

Aportul de fier este condiționat de vîrstă, cantitatea și valența Fe din dietă, de integritatea funcțională a mecanismelor de absorbție.

Forma absorbabilă din alimentație este cea bivalentă (Fe^{++}). Fierul feric din alimentație poate fi redus în prezența HCl și a vit. C la forma feroasă.

Absorbția Fe se realizează în duoden și jejunul superior și este un fenomen fiziologic reglabil la nivelul enterocitului datorită interrelației permanente enterocit-fier plasmatic circulant-fier stocat în depozite. În celulele mucoasei vilozității intestinale Fe este captat de o proteină cu mare afinitate numită apoferitină, care, prin saturare cu Fe se transformă în feritină. Ritmul absorbției depinde de starea de saturare a sistemului apoferitină-feritină, fiind blocat cînd proteina este saturată în întregime și stimulat ori de cîte ori crește proporția de apoferitină.

Transportul Fe^{++}. Feritina din enterocit cedează la rîndul său Fe unei β_1-globuline plasmatice, siderofilina sau transferina, care se află în echilibru cu Fe stocat în sistemul reticulo-histiocitar (SRH). Fe plasmatic circulant (sideremia) are o valoare de 100 µg/100 ml. Transportul plasmatic se desaturează în SRH și se reface pe seama depozitului labil din enterocit. Este astfel corelată absorbția intestinală cu nevoile tisulare de Fe, datorită echilibrului dinamic dintre compartimentele de aport, stocare și eliminare a Fe (fig. 1.17).

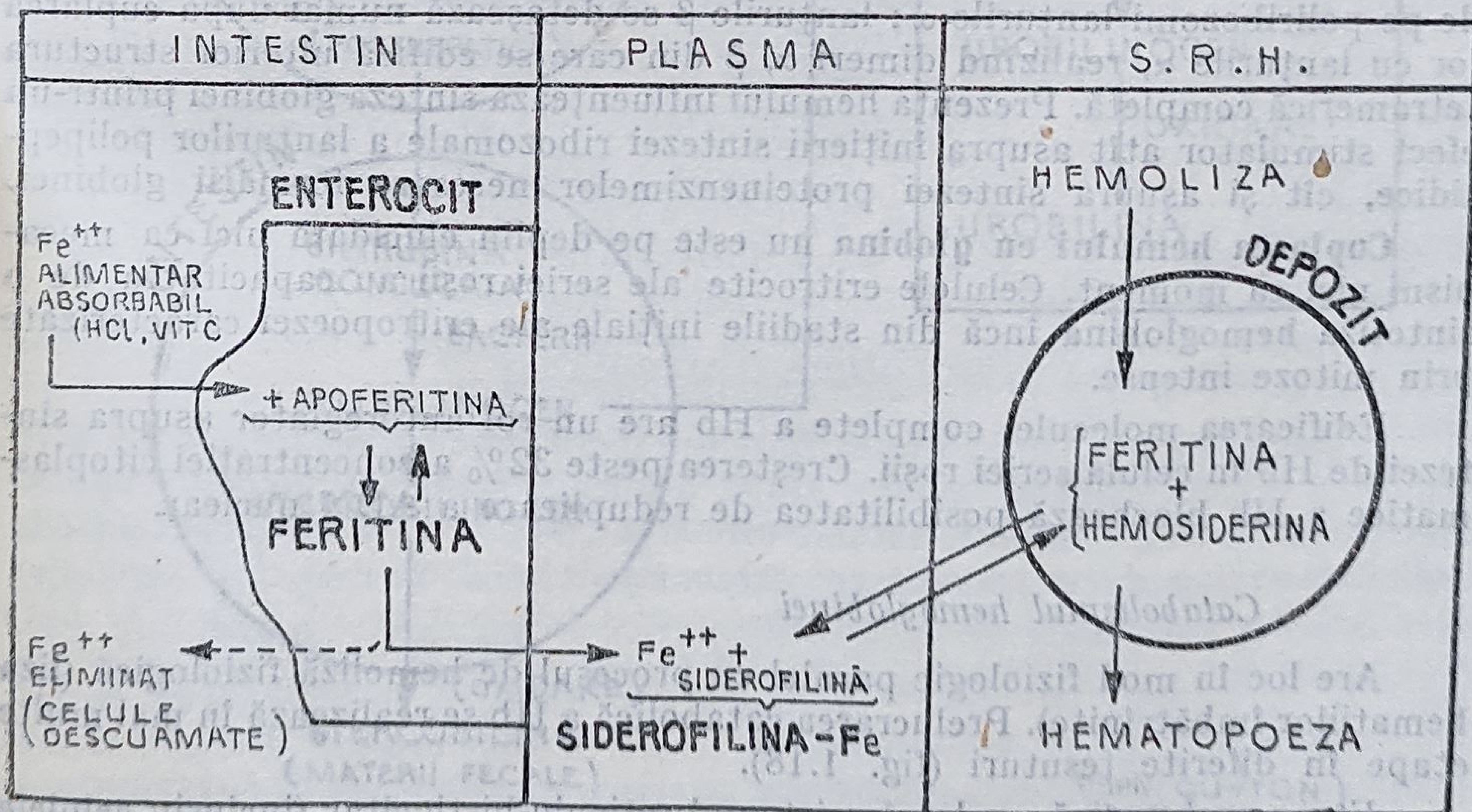


Fig. 1.17 — Fierul în organism; interrelația absorbție — forme circulante — depozite tisulare.

Stocarea Fe. SRH este sediul depozitelor fiziologice de Fe, principala formă de stocare tisulară fiind feritina. O altă formă de depozitare este hemosiderina, care, spre deosebire de feritină nu este hidrosolubilă și fixează Fe într-o formă mai greu mobilizabilă.

Echilibrarea Fe din depozite cu cel plasmatic se face rapid. Cercetări cu Fe^{59} au arătat că 50% din Fe plasmatic se reînnoiește în 100 minute.

Eliminarea Fe. Pierderile de Fe din organism sînt minime. Ele se realizează prin bilă, prin descuamare celulară (epiteliul intestinului subțire, fanere) urină și sudoare, în cantități extrem de mici care nu depășesc 0,6—1 mg/ /24 de ore.

Sinteza hemoglobinei

Sinteza hemului are ca punct de plecare un metabolit al ciclului Krebs-succinil-CoA, care formează cu glicocolul în prezența unei sintetaze mitocondriale și a vitaminei B_6 acidul β-cetoadipic din a cărui decarboxilare rezultă acidul δ-amino-levulinic. Din condensarea a două molecule de acid δ-amino-levulinic rezultă porfobilinogenul (nucleul pirolic). Din condensarea a patru nuclee de porfobilinogen în prezența unei sintetaze specifice rezultă inițial un compus tetrapirolic deschis care ulterior se ciclizează și trece în uroporfirinogen III, apoi în coproporfirinogen III, protoporfirinogen III și în final protoporfirină III.

Încorporarea Fe^{++} în nucleul tetrapirolic al protoporfirinei se realizează intramitocondrial sub influența unei hem-sintetaze.

Sinteza hemului are loc în celulele imature ale seriei roșii din măduva hematogenă paralel cu procesul de eritropoeză. Acumularea hemului determină prin autocontrol inhibiția propriei sinteze.

Sinteza globinei. Parcurge etapele cunoscute ale sintezei proteice pe baza programului genetic înscris în ADN, în prezența factorilor indispensabili pentru transmiterea mesajului genetic la nivel ribozomal. Inițial se detașează de pe poliribozomi lanțurile α; lanțurile β se detașează numai după cuplarea lor cu lanțurile α, realizînd dimeri α, β din care se edifică ulterior structura tetramerică completă. Prezența hemului influențează sinteza globinei printr-un efect stimulator atît asupra inițierii sintezei ribozomale a lanțurilor polipeptidice, cît și asupra sintezei proteinenzimelor necesare formării globinei.

Cuplarea hemului cu globina nu este pe deplin elucidată nici ca mecanism nici ca moment. Celulele eritrocite ale seriei roșii au capacitatea de a sintetiza hemoglobina încă din stadiile inițiale ale eritropoezei caracterizate prin mitoze intense.

Edificarea moleculei complete a Hb are un rol autoreglator asupra sintezei de Hb în celula seriei roșii. Creșterea peste 32% a concentrației citoplasmatice a Hb blochează posibilitatea de reduplicare a ADN nuclear.

Catabolismul hemoglobinei

Are loc în mod fiziologic paralel cu procesul de hemoliză fiziologică (liza hematiilor îmbătrînite). Prelucrarea catabolică a Hb se realizează în mai multe etape în diferite țesuturi (fig. 1.18).

Etapa prehepatică are loc în sistemul reticulo-histiocitar (inclusiv celulele Kupfer din ficat). Aici hemoglobina este inițial scindată în hem și globină.

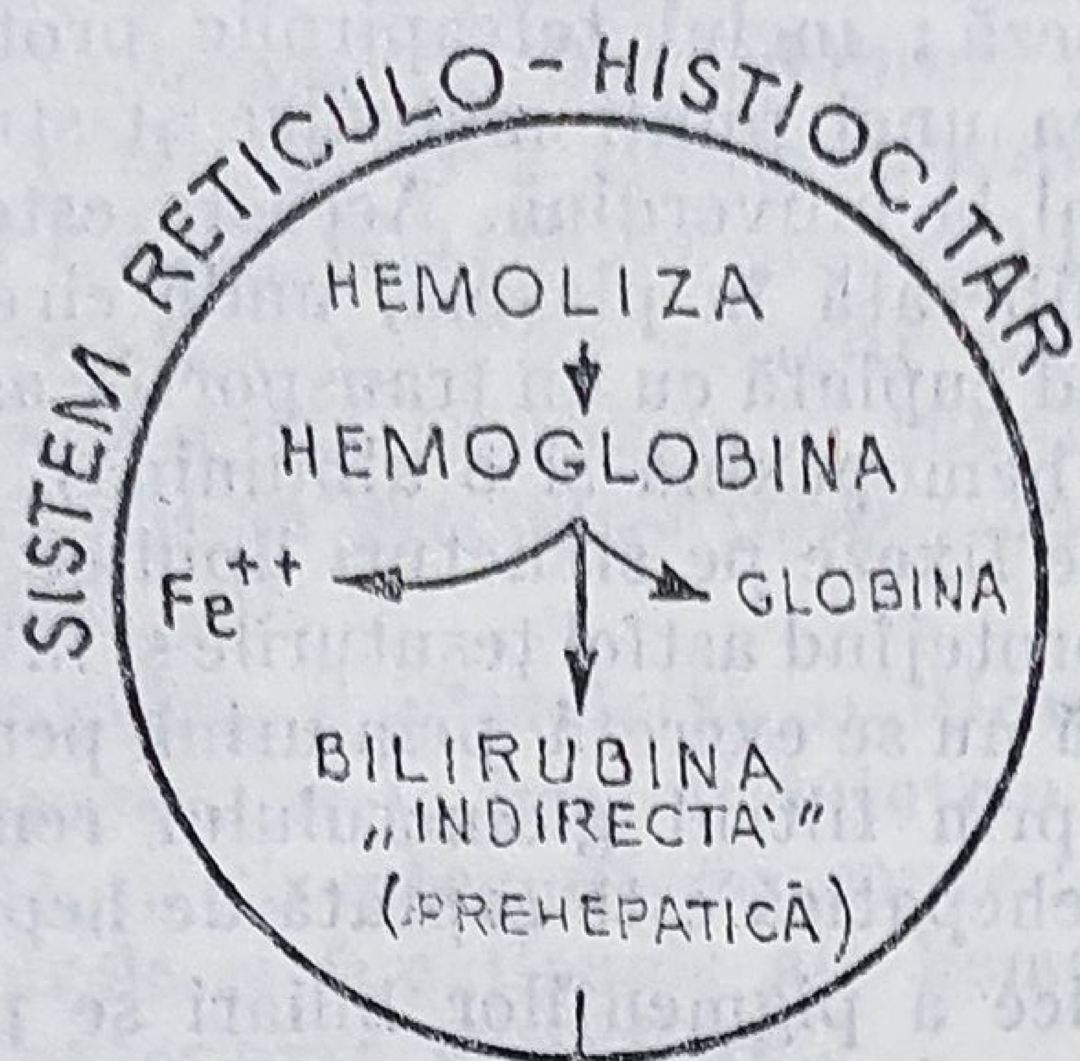


Fig. 1.18 — **Catabolismul hemoglobinei ; formarea pigmenţilor biliari.**

Globina este scindată proteolitic. Atomii de Fe sînt depozitați (feritină, hemosiderină) sau reutilizați în eritropoeză ; inelul tetrapirolic protoporfirinic este desfăcut enzimatic prin ruperea unei punți metenice și structura tetrapirolică lineară va da naștere în final la biliverdină. Aceasta este rapid redusă la bilirubină care va fi treptat eliberată în plasmă, unde circulă ca bilirubină prehepatică sau „indirectă", fiind cuplată cu un transportor asigurat de proteinele plasmatice (hepatoglobina, hemopexina și o albumină). Transportorul proteic împiedică bilirubina să se fixeze pe structuri lipidice pentru care pigmenții biliari au o mare afinitate, protejînd astfel țesuturile și în primul rînd centrii nervoși. Bilirubina prehepatică nu se excretă prin urină pentru că macromoleculele transportoare nu trec prin filtrul glomerulului renal. În decurs de ore de la formare, bilirubina prehepatică este captată de hepatocit.

Etapa hepatică a prelucrării catabolice a pigmenților biliari se petrece în celula hepatică unde bilirubina este desprinsă de transportorul ei proteic plasmatic și conjugată în proporție de 80% cu acidul glucuronic în prezența unei transferaze specifice. Restul de 20% este conjugat cu acidul sulfuric sau cu alte substanțe.

În *etapa posthepatică* bilirubina conjugată în hepatocit este secretată în bilă și ajunge în intestinul subțire, unde sub acțiunea florei microbiene este convertită succesiv în mezobilirubinogen, urobilirubinogen și stercobilirubinogen care se elimină cu materiile fecale dîndu-le culoarea caracteristică. O parte din urobilirubinogen se absoarbe din instestin în circulația generală și este excretată prin urină. Bilirubina posthepatică, conjugată, mai poartă numele de bilirubină „directă" întrucît reacționează imediat cu reactivul van den Bergh în timp ce bilirubina prehepatică „indirectă" reacționează numai după ce este eliberată de proteina transportoare prin precipitarea acesteia cu alcool. Concentrația plasmatică a pigmenților biliari este de 0,5—0,6 mg/100 ml, fiind asigurată aproape în întregime de bilirubina prehepatică. Bilirubina posthepatică trece doar în cantități infime în plasmă, secreția ei fiind unidirecționată de polarizarea funcțională a celulei hepatice secretoare de bilă.

Creșterea concentrației pigmenților biliari circulanți determină apariția icterului (colorarea în galben prin impregnare cu pigmenți biliari a tegumentelor și conjunctivelor). Cauzele icterelor trebuie căutate în fiecare etapă a catabolismului Hb (icter prin hiperhemoliză în SRH, icter prin suferință hepatocelulară, icter mecanic, prin blocaj pe căile biliare și lipsa eliminării normale a bilei în duoden).

HEMOLIZA FIZIOLOGICĂ (ERITROLIZA)

Distrugerea hematiilor îmbătrînite are loc în celulele macrofage ale SRH (măduva osoasă, ficatul, splina). După o durată medie de viață de aproximativ 120 de zile, hematiile îmbătrînite sînt „recunoscute" de celulele SRH, înglobate și fagocitate cu ajutorul echipamentului lizozomal al histiocitelor. Modificările metabolice în cursul senescenței eritrocitare care stau la baza recunoașterii lor de către macrofage sînt reprezentate prin : scăderea conținutului în ATP, ioni (K^+, Ca^+), deshidratare, scăderea cantității de enzime glicolitice, de lipide și esteri fosforici, creșterea conținutului de Na^+. Aceste modificări metabolice se însoțesc de anumite modificări fizice (tendința la sfericitate, scăderea deformabilității) care duc la o creștere a fragilității hematiei mai ales în condițiile traversării capilarelor de dimensiuni mici.

Stroma şi membrana eritrocitară sînt „digerate“ enzimatic iar constituenţii principali ai hemoglobinei sînt prelucraţi cu maximum de economie (etapa prehepatică a catabolismului Hb).

În mod normal între procesul de eritropoeză şi cel de eritroliză există un echilibru dinamic care permite menţinerea numărului hematiilor circulante. Ruperea acestui echilibru în condiţii patologice în favoarea eritrolizei duce la două consecinţe importante : anemia şi icterul de intensitate şi gravitate variabilă.

Anemiile şi icterele hemolitice se instalează ca urmare a creşterii fragilităţii hematiilor la hemoliză într-o serie de circumstanţe variate care pot fi grupate în 2 categorii de cauze: *corpusculare* (determinate de modificări structurale şi funcţionale ale hematiei) şi *extracorpusculare* (determinate de cauze exterioare hematiei).

Anemiile hemolitice corpusculare pot fi determinate de anomalii ale membranei eritrocitare (microsferocitoza ereditară Winkowski-Chaufard), de deficite enzimatice intraeritrocitare, de hemoglobinopatii prin globine patologice (S, D, D, E etc.). Anemiile hemolitice extracorpusculare pot avea drept cauză acţiunea hemolizantă a unor substanţe administrate ca medicamente, sau pătrunse accidental în organism (veninuri de insecte sau şerpi), toxine vegetale (saponina) sau bacteriene (hemolizinele streptococului β-hemolitic) sau infestări parazitare cu efecte hemolizante (hematozoarul). O altă cauză extracorpusculară a hiperhemolizei este determinată de mecanisme imune foarte variate bazate pe existenţa unor anticorpi antieritrocitari.

ERITROPOEZA

Formarea hematiilor are ca punct de plecare celula „suşe“ prediferenţiată din care provine proeritroblastul, celula cap-de-serie, nucleată, de dimensiuni mari (diametrul ei este 18—25 µm), cu citoplasma bogată în ARN deci intens bazofilă. Este celula în care debutează şi se realizează cu mare intensitate sinteza hemoglobinei. Următoarele stadii se realizează prin 4 diviziuni succesive şi se caracterizează prin diminuarea treptată a dimensiunilor celulei, condensarea progresivă a cromatinei nucleare pînă la degenerescenţa nucleului şi încărcarea progresivă a citoplasmei cu hemoglobină. Din proeritroblaşti iau naştere succesiv eritroblaştii bazofili I şi II, eritroblaşti policromatofili şi apoi eritroblaştii acidofili. Policromatofilia şi acidofilia rezultă din acumularea treptată a hemoglobinei în citoplasmă. Eritroblastul acidofil posedă un nucleu mic cu cromatina densă (nucleu picnotic) care se deplasează treptat spre periferia celulei urmînd a fi expulzat şi fagocitat de macrofagele medulare ; ca urmare eritroblastul acidofil este o celulă incapabilă de diviziune. Citoplasma conţine un număr foarte mic de mitocondrii şi ribozomi şi o cantitate foarte redusă de ARN. După expulzia nucleului, celula devine reticulocit care mai conţine filamente de ARN evidenţiabile prin tehnici speciale. Reticulocitul părăseşte măduva şi trece în circulaţia generală (eritrodiabaza) maturizîndu-se în aproximativ 48 de ore (24 de ore în măduvă şi 24 se ore în circulaţie) devenind astfel hematie adultă. În cursul celor patru diviziuni din timpul eritropoezei fiecare eritroblast poate da naştere la 16 hematii, iar durata totală a procesului pînă în stadiul de reticulocit este de 5—7 zile.

Desfăşurarea normală a eritropoezei necesită o serie de factori cu rol plasmatic şi funcţional, a căror prezenţă este indispensabilă pentru procesele de diviziune maturare şi sinteză de Hb : fierul, cobaltul, cuprul, unii aminoacizi esenţiali, vitamina B_{12}, acidul folic, vitamina B_6, acidul pantotenic, acidul ascorbic, vitamina B_2, vitamina PP.

Reglarea eritropoezei. Dezintegrarea hematiilor îmbătrînite (hemoliza fiziologică) se desfăşoară paralel cu eritropoeza ; între cele două procese există un echilibru care permite menţinerea numărului de hematii circulante şi un aport adecvat de O_2. Acest echilibru este rezultatul unor mecanisme de reglare nervoasă şi umorală.

Reglarea umorală se realizează prin eritropoetină (factorul stimulator al eritropoezei), o glicoproteină care iniţial s-a presupus a fi de origine renală ; în realitate rinichiul secretă o protează, eritrogenina care activează prin proteoliză parţială un precursor inactiv al eritropoetinei (eritropoetinogenul) prezent în plasmă şi sintetizat probabil în ficat. Sediul acestui proces de activare nu este exclusiv renal. Alte structuri care aparţin sistemului reticulo-histiocitar pot participa la geneza eritropoetinei din precursorul său inactiv. Celulele-ţintă ale eritropoetinei aparţin măduvei hematogene, unde hormonul stimulează eritropoeza prin cîteva mecanisme principale : stimulează formarea proeritroblaştilor din celulele „suşe" prediferenţiate, controlează ritmul mitozelor în evoluţia eritroblaştilor, stimulează sinteza de Hb şi, în final, accelerează ritmul eritrodiabazei (trecerea reticulocitelor în circulaţie).

Intensitatea eritropoezei este corelată cu nivelul eritropoetinei circulante.

Stimulul principal pentru formarea eritropoetinei este hipoxia tisulară. Orice scădere a aportului de oxigen la ţesuturi (hipoxia hipobară prin expunere la mare altitudine, sau după hemoragii) precum şi orice creştere a consumului de O_2 fără un aport pe măsura creşterii (eforturi fizice intense şi de durată) determină activarea eritropoetinei şi stimularea eritropoezei. Scăderea pO_2 poate acţiona direct asupra mecanismelor renale şi extrarenale de producere a eritropoetinei. (Perfuzia rinichiului izolat cu sînge hipoxic a fost urmată de o creştere a descărcării de eritropoetină). Pe de altă parte hipoxia, stimulînd mecanismul nervos al reglării eritropoezei, determină şi pe această cale acţiunea eritropoetinei.

Reglarea nervoasă a eritropoezei. O serie de observaţii experimentale sugerează că hipoxia ar acţiona într-o măsură mare prin intermediul excitării unor centri nervoşi din hipotalamusul posterior. Scăderea pO_2 în sîngele care irigă aceşti centri, precum şi excitarea reflexă cu punct de plecare în chemoreceptorii glomusului carotic determină impulsuri efectoare care descind din hipotalamus în trunchiul cerebral şi măduva spinării şi determină o activare simpato-adrenală cu mai multe efecte posibile : stimularea directă a eritropoezei în măduva hematogenă, accelerarea descărcării de eritropoetină, mobilizarea masei eritrocitare din organele de depozit. Ca urmare, numărul eritrocitelor circulante creşte şi asigură pO_2 crescută care corectează hipoxia, şi în final acţionează prin *feedback* negativ asupra centrilor reglatori.

Dinamica eritropoezei poate fi studiată utilizînd ca *marker* Fe^{59} administrat în circulaţie unde se cuplează rapid cu transferina. *Clearance*-ul Fe plasmatic

este corelat cu viteza captării și utilizării sale de către SRH (normal, perioada de înjumătățire este de 96 ± 14 min).

Într-un stadiu mai tardiv se poate urmări încorporarea Fe^{+} în hematiile circulante (normal încorporarea indică un deficit al eritropoezei.

INDICI ERITROCITARI

Determinarea numărului de hematii, a hematocritului și dozarea Hb prin tehnici uzuale de laborator clinic îngăduie calculul unor indici eritrocitari suplimentari utili îndeosebi în diagnosticul unei anemii.

Valoarea globulară (VG)

$$VG = \frac{\dfrac{\text{Hb\% găsită}}{\text{Hb\% normală}}}{\dfrac{\text{Nr. eritrocite găsit}}{\text{Nr. eritrocite normal}}} = 1(0,85-1,15)$$

Valori ale raportului sub 0,85 = hipocromie și peste 1,15 = hipercromie. Noțiunea de „hipercromie" este inexactă întrucît încărcarea hematiei cu Hb nu depășește 34% din volumul său iar valoarea globulară nu ține cont de volumul hematiei, motiv pentru care acest indice este mai puțin utilizat astăzi decît în trecut.

Volumul eritrocitar mediu (VEM)

$$VEM = \frac{H \times 10}{N} \quad \text{unde } H = \text{hematocritul};$$

N = numărul de milioane de hematii/mm^3.

Normal VEM = 82—92 μ^3. Există anemii cu VEM crescut (macrocitare) sau cu VEM scăzut (microcitare).

Din VEM se pot deduce diametrul (D) și grosimea medie a eritrocitului (G).

Indicele de sfericitate (IS)

$IS = \frac{D}{G}$; Normal IS = 3,4(3,3—3,7) și este micșorat în sferocitoză.

Suprafața eritrocitară medie (SEM)

$$SEM = \frac{D^2}{2} + \frac{4\ VEM}{D} = 130\ \mu^2 (120-135\ \mu^2)$$

Conținutul eritrocitar mediu în hemoglobină (CEM—Hb)

$$\text{CEM-Hb} = \frac{\text{Hb g/1 000 ml}}{H} = 33\%\ (32-24\%)$$

Tabelul V

Valori normale ale numărului de hematii, hemoglobinei şi hematocritului în raport cu vîrsta şi sexul (după Mayer)

Vîrstă/Sex	*Nr. globule roşii* ($10^6/mm^3$)	*Hemoglobina g/100 ml*	*Hematocrit %*
Nou-născut	5,1 ± 1	20,5 ± 5	54 ± 10
Copil de 1 an	4,6	11,2	35
Copil de 10 ani	4,7	12,9	37,5
Adult (♂)	5,4 ± 0,8	16 ± 2	47 ± 7
Adult (♀)	4,8 ± 0,6	14 ± 12	42 ± 5

LEUCOCITELE

Leucocitele (globulele albe) sînt elemente figurate nucleate cu activitate metabolică intensă.

În funcţie de aspectul nucleului şi de prezenţa granulaţiilor în citoplasmă ele se clasifică în două categorii principale.

1. *Granulocite* (polimorfonucleare) care se caracterizează prin prezenţa granulaţiilor în citoplasmă şi nucleu unic dar lobular (2 pînă la 6 lobi uniţi prin filamente de cromatină).

2. *Agranulocite* (mononucleare) caracterizate prin nucleu nesegmentat în lobi şi absenţa granulaţiilor citoplasmatice.

Granulocitele se subîmpart în 3 categorii în funcţie de afinităţile tinctoriale ale granulaţiilor citoplasmatice : *neutrofile* (posedă granulaţii colorabile cu coloranţi neutri), *acidofile* sau *eozinofile* (granulaţii cu afinitate pentru coloranţi acizi — de pildă eozina) şi *bazofile* (granulaţii cu afinitate pentru coloranţi bazici.

Agranulocitele se subîmpart şi ele în două categorii morfologic şi funcţional diferite : monocitele şi limfocitele.

Formula leucocitară. Studiate pe un frotiu de sînge colorat după metoda May-Grunwald-Giemsa, leucocitele se caracterizează printr-o proporţie relativ fixă, exprimată procentual, a fiecărei categorii : *formula leucocitară*.

Formula leucocitară normală a adultului se caracterizează prin următoarele proporţii :

Granulocite (polimorfonucleare)
- Neutrofile : 45—70%
- Eozinofile : 1—3%
- Bazofile : 0,5%

Agranulocite (mononucleare)
- Limfocite : 27%
- Monocite : 5%

La copil, în primii ani de viaţă există o predominanţă limfocitară caracterizată prin inversarea proporţiei de limfocite cu cea a neutrofilelor. Treptat,

în cursul primei copilării limfocitele scad, neutrofilele cresc, şi după vîrsta de 4—6 ani se realizează proporţiile caracteristice adultului (tabelul VI).

Tabelul VI

Variaţiile formulei leucocitare în perioada copilăriei (după Chessels)

Vîrsta	*Leucocite neutrofile*	*Limfocite %*	*Monocite %*	*Eozinofile %*
Nou născut	61	31	6	2
7 zile	46	41	9	4
6 luni	32	61	5	3
2 ani	33	59	5	3
6 ani	51	42	5	3
12 ani	55	38	4	3

Numărul normal de leucocite la organismul adult variază între 4 000 şi 8 000 mm^3. Creşteri ale numărului de leucocite peste norma realizează *leucocitoza* iar scăderile sub limita inferioară a normalului — *leucopenia.* Modificările fiziologice ale numărului de leucocite sînt determinate de ritmul circadian (creşteri ritmice în a doua jumătate a zilei), de alimentaţie (leucocitoza postprandială), de starea fiziologică (creşteri în cursul menstruaţiei şi sarcinii) sau de stimularea secreţiei endocrine (leucocitoza postadrenalinică). În condiţii patologice (procese inflamatorii sau infecţioase) se produce de obicei o leucocitoză cu modificări caracteristice ale formulei leucocitare în faza acută (leucocitoză cu neutrofilie) sau în faza cronică (leucocitoză cu limfomonocitoză). În unele afecţiuni cu etiologie virotică se poate produce, dimpotrivă, leucopenie. Se justifică astfel necesitatea determinării şi interpretării corecte a formulei leucocitare pentru practica medicală.

PROPRIETĂŢILE ŞI FUNCŢIILE GRANULOCITELOR

Granulocitele neutrofile. Sînt celule cu diametrul cuprins între 12 şi 15 μ. Granulaţiile neutrofile ale citoplasmei indică prezenţa unui echipament enzimatic lizozomal bogat în hidrolaze: fosfataze, catepsină, nucleaze, esteraze, glucuronidază, lizozim, peroxidaze. Nucleul, segmentat în lobi, constituie un criteriu de apreciere a vîrstei neutrofilului, numărul lobilor fiind cu atît mai mare cu cît leucocitul este mai „vîrstnic".

Arneth în 1904 a clasificat leucocitele neutrofile după numărul segmentelor nucleare împărţindu-le în 5 clase (formula Arneth). Conform acestei clasificări neutrofilele cu nucleu unic nesegmentat nu depăşesc 5,2% din totalul granulocitelor neutrofile (fig. 1.19).

Dat fiind rolul neutrofilelor în reacţia de apărare nespecifică numărul elementelor tinere (cu nucleu nesegmentat) creşte în infecţiile acute, acestea caracterizîndu-se prin „devierea la stînga" a formulei Arneth, în alte stări patologice domină leucocitele „vîrstnice" (cu 5—6 lobi nucleari) şi în aceste cazuri se vorbeşte de o „deviere la dreapta" a formulei Arneth (fig. 1.20).

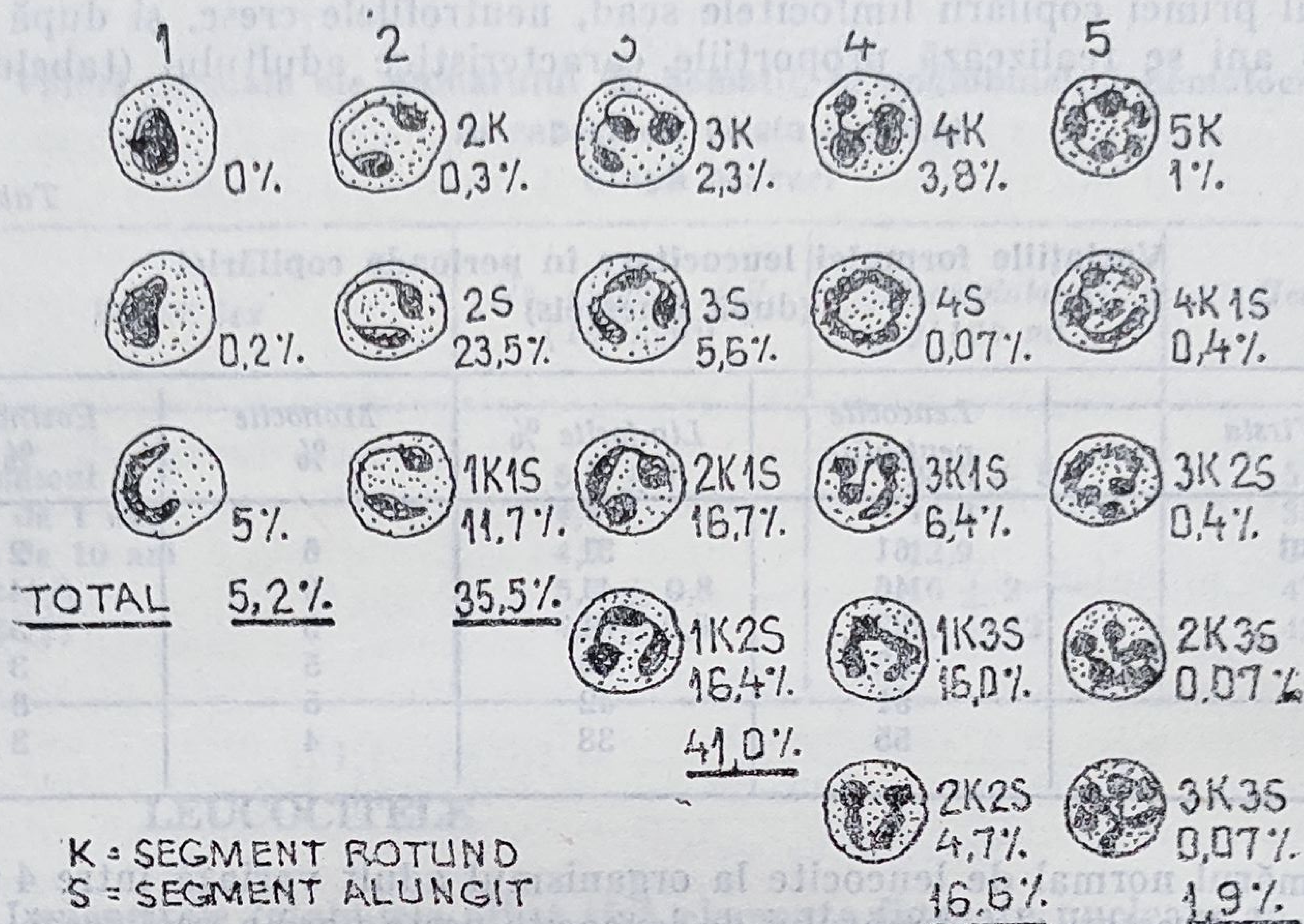


Fig. 1.19 — Împărțirea leucocitelor neutrofile după Arneth; numărul fiecărui tip de celulă este dat în procente, la normali.

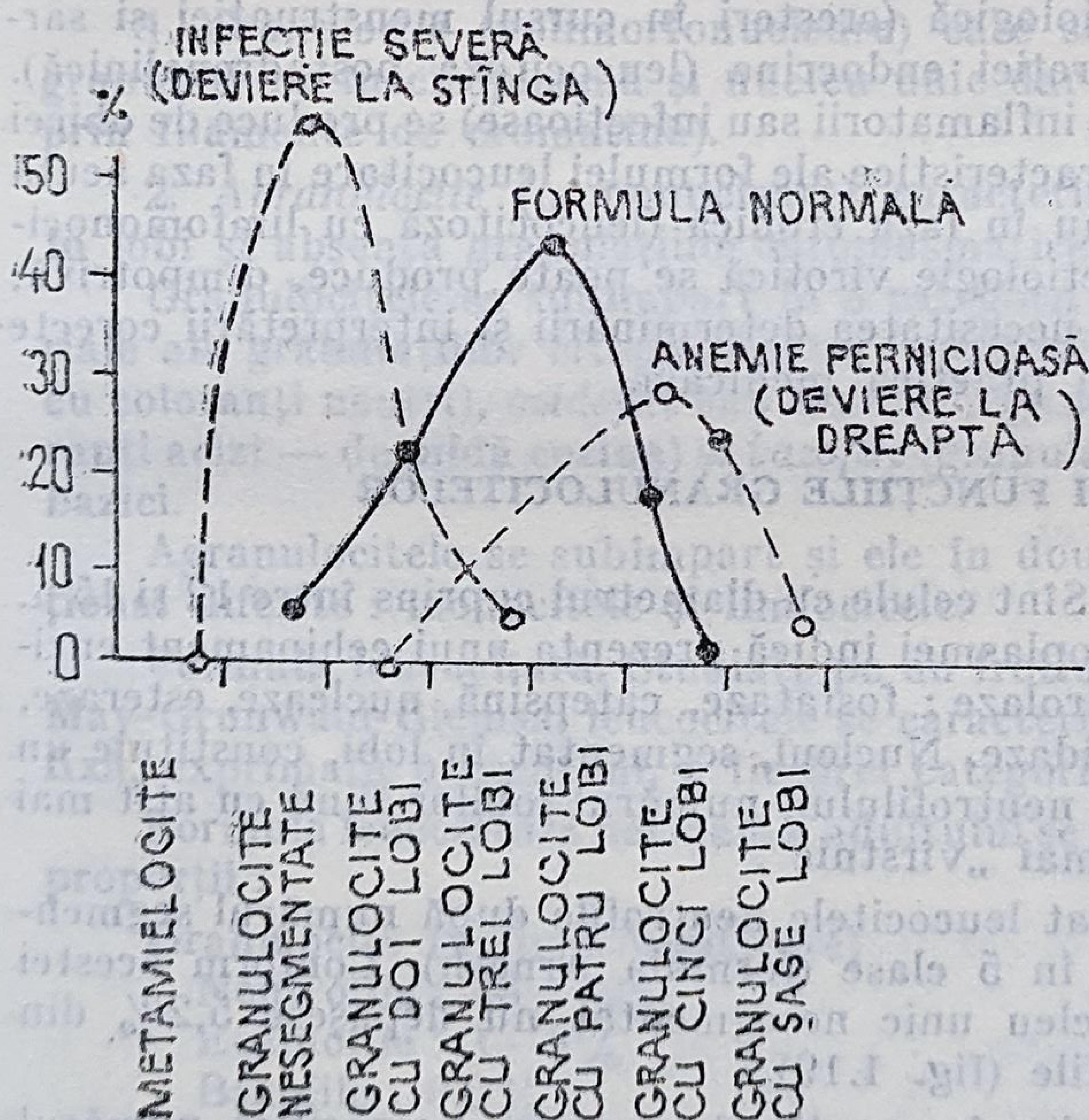


Fig. 1.20 — Curba Arneth în cazuri normale și patologice (modificat după Kandl).

Granulocitul neutrofil posedă cîteva proprietăți funcționale dintre care unele sînt comune și altor tipuri de leucocite.

1. *Mobilitatea.* Funcția de „locomoție" a neutrofilului este clasic atribuită capacității sale de a emite „pseudopode" cu ajutorul cărora se deplasează.

Citoplasma este bogată în surse de energie şi proteine contractile necesare deplasării prin mişcări „amoeboide". Mobilitatea neutrofilului creşte cu temperatura.

2. *Capacitatea de aderare* la un substrat tisular condiţionează capacitatea de deplasare; prelungirile citoplasmatice aderă pe un substrat după care ansamblul întregului corp celular este animat de mişcări care aduc celula în întregime la nivelul zonei de aderenţă. „Marginaţia" leucocitară (dispoziţia de-a lungul pereţilor vaselor mici, cu circulaţie lentă) — este consecinţa acestei proprietăţi.

3. *Chimiotactismul.* Mişcarea polinuclearului neutrofil *in vivo* este orientată. Prezenţa bacteriilor, a complexelor antigen-anticorp, distrucţia celulară, materialul celular rezultat din neutrofilele şi monocitele distruse, activarea coagulării pe cale intrinsecă, activarea unor fracţiuni ale complementului, orientează mişcarea leucocitelor către sediul modificărilor respective datorită *chimiotactismului pozitiv*, proprietate care „atrage" leucocitele în focarul unei reacţii inflamatorii conform unui gradient de concentraţie al substanţei (fig. 1.21).

Există şi inhibiţie a chimiotactismului fie prin interacţiune directă cu neutrofilele, fie prin inactivarea factorilor chimiotactici.

4. *Diapedeza* este capacitatea de a străbate structurile peretelui vascular. În condiţii fiziologice neutrofilele trec prin diapedeză din măduva hematogenă în circulaţia generală (citodiabaza).

Prin mecanisme incomplet clarificate, numai elementele celulare mature sînt capabile de acest tip de diapedeză dependent probabil atît de stadiul de maturare a citoplasmei cît şi de prezenţa unor factori neuro-endocrini sau umorali locali. Acest mecanism asigură, alături de celelalte proprietăţi, deplasarea promptă a neutrofilelor către focarul unei reacţii inflamatorii şi participarea lor la reacţia de apărare nespecifică.

5. *Fagocitoza* este funcţia cea mai importantă a neutrofilelor datorită căreia ele participă la apărarea antimicrobiană. Într-o primă fază neutrofilul *aderă* la particula străină; apoi o înconjură într-o invaginaţie membranară care treptat *înglobează* particula (o bacterie de pildă) într-o veziculă a cărei

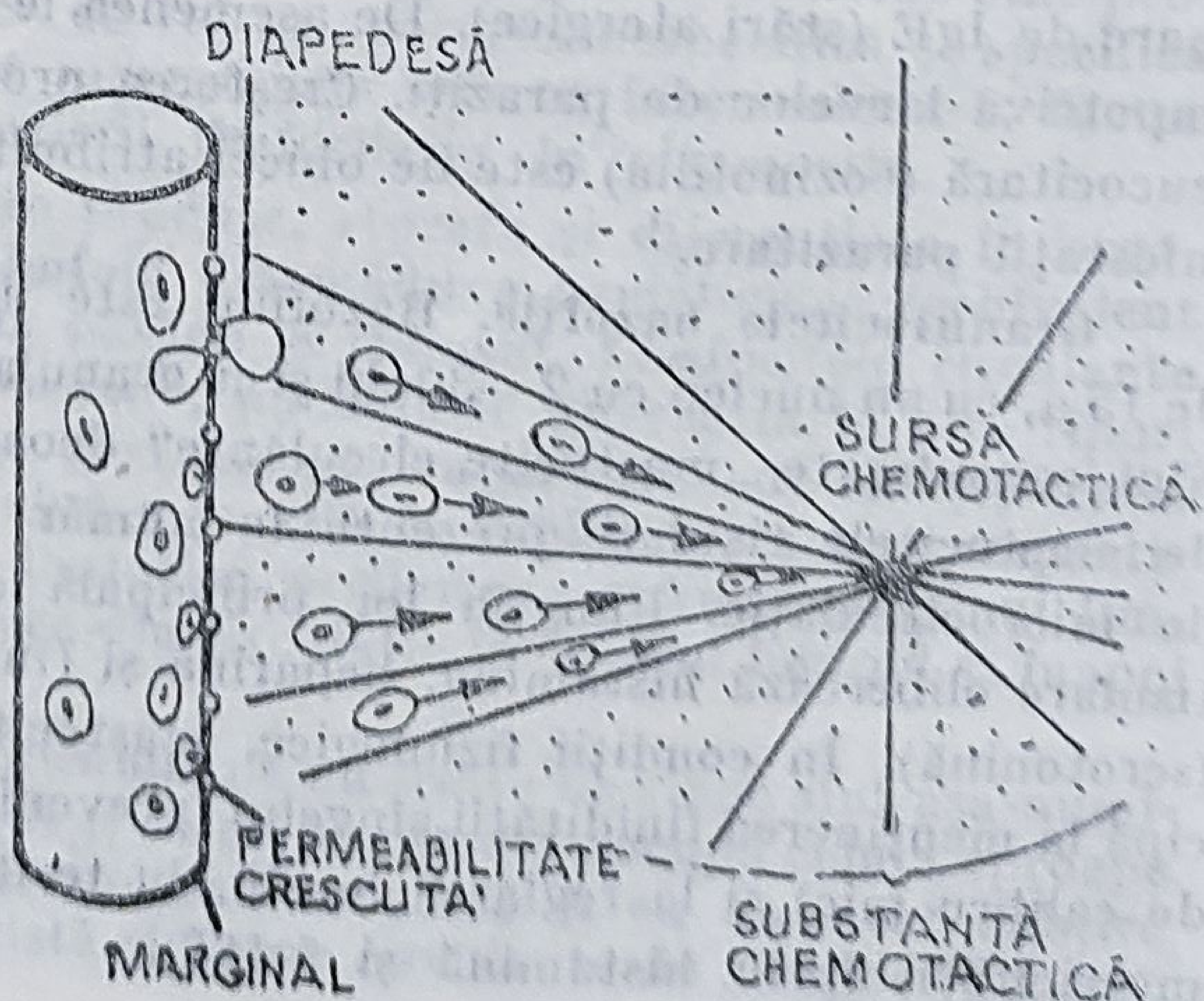


Fig. 1.21 — Mişcarea neutrofilelor conform gradientului de substituţie chemotactice (după Guyton).

membrană este furnizată de membrana plasmatică a neutrofilului realizînd astfel *vacuola fagocitară* sau *fagozomul*. Fuziunea ulterioară a fagozomului cu lizozomul — formarea fagolizozomului — permite echipamentului enzimatic complex să atace structura microorganismului străin pe care îl scindează treptat realizînd digestia lui intracelulară, proces pentru care Mecinikov a stabilit denumirea de „fagocitoză". Capacitatea neutrofilelor de a fagocita este stimulată de prezenţa unor imunoglobuline din ser (IgG), numite opsonine şi a unor fracţiuni ale complementului (complementul este un complex de enzime serice a căror activare stimulează diferite etape ale reacţiei de apărare).

Capacitatea de fagocitoză a neutrofilului este asigurată nu numai de enzimele lizozomale, ci şi de formarea peroxidului de hidrogen (H_2O_2) care are o considerabilă capacitate bactericidă. Un neutrofil poate fagocita un număr variabil de germeni (5 pînă la 20 în mod obişnuit). Cînd numărul de germeni înglobaţi determină degranularea completă a leucocitului, acesta devine inactiv, nucleul său degenerează devenind picnotic şi neutrofilul moare, participînd la formarea puroiului.

6. *Funcţia secretorie* este capacitatea granulocitului de a produce factori antimicrobieni, unii dintre ei încă în curs de cercetare, ca de pildă: pirogenul, lactoferina, fagocitina, lizozimul, hidrolaze capabile să activeze fie sisteme proteazice coagulante, fie fracţiuni ale complementului sau sistemul kalicreinei.

Granulocitele eozinofile. Eozinofilul este o celulă cu diametrul de 15 µ în medie, cu un nucleu în general bilobat, cu maximum trei lobi, deci cu un grad de segmentare nucleară mult mai mic decît al neutrofilului. Prezintă în citoplasmă granulaţii acidofile bogate în hidrolaze lizozomale. Durata lor medie de viaţă este de 5—8 ore. Au ca şi neutrofilele proprietatea de a se mobiliza sub influenţe chemotactice, de a traversa peretele vascular prin diapedeză şi de a fagocita. Unele ţesuturi (plămînul, tractul digestiv, pielea) sînt importante sedii de acumulare a eozinofilelor provenite din circulaţie.

Eozinofilele sînt implicate în reacţii imunitare caracterizate prin formare de IgE (stări alergice). De asemenea le este atribuit un rol în apărarea împotriva larvelor de paraziţi. Creşterea proporţiei de eozinofile în formula leucocitară (eozinofilia) este de obicei atribuită fie unei boli alergice, fie unei infestaţii parazitare.

Granulocitele bazofile. Bazofilul este un leucocit cu diametrul mediu de 15 µ, cu un nucleu cu 2—3 lobi şi cu granulaţii citoplasmatice mari, bazofile. Sînt considerate „mastocite circulante" deoarece nu pot fi practic deosebite de mastocitele tisulare prezente în număr mare perivascular în teritoriile de microcirculaţie. Funcţia lor principală este cea secretorie. Mastocitele tisulare eliberează histamina, heparină şi (în plus faţă de bazofile) — 5-HT (serotonină). În condiţii fiziologice, mastocitele circulante şi tisulare participă la menţinerea fluidităţii sîngelui (prevenirea coagulării spontane în vasele de calibru mic) şi la reglarea locală, în teritoriul de microcirculaţie a vasomotricităţii (prin histamină şi 5-HT).

PROPRIETĂȚILE ȘI FUNCȚIILE AGRANULOCITELOR

Monocitele sînt cele mai mari elemente figurate circulante — diametrul lor mediu este de 20 μ — cu un nucleu reniform, „în desagă" și cu o citoplasmă abundentă colorabilă în albastru cenușiu. Dispoziția neomogenă a cromatinei nucleare indică o celulă tînără capabilă încă de maturizare morfofuncțională.

Monocitele reprezintă de fapt elemente figurate cu rol de tranzit între măduva și țesutul reticulo-histiocitar unde, în urma unui proces de maturizare morfo-funcțională dobîndesc un maximum de activitate biologică. Durata stadiului circulant al monocitelor este destul de scurtă (perioada de înjumătățire a monocitelor circulante marcate la om este de 10 zile).

Monocitele părăsesc vasele pentru a trece în țesuturi prin diapedeză, ca și granulocitele probabil sub influența unor factori chimiotactici specifici. În țesuturi monocitele se transformă rapid în celule „macrofage", celule cu dimensiuni mai mari decît ale monocitului circulant și cu numeroase prelungiri citoplasmatice care multiplică suprafața de contact cu constituenții mediului intern. Din punct de vedere funcțional macrofagele tisulare au un echipament enzimatic mai bogat și deci, un metabolism mai intens decît monocitele din care provin.

Monocitul mobil în circulație și macrofagul fix din țesutul reticulo-histiocitar formează deci un sistem unitar a cărui funcție principală este fagocitoza, în special capacitatea de a fagocita particule coloidale, inerte, celule degenerate, moarte, spre deosebire de neutrofile care fagocitează în special microorganisme vii (bacterii, virusuri etc.). Monocitele și macrofagele tisulare sînt atrase de *factori chimiotactici* pozitivi specifici produși fie prin degranularea neutrofilelor, fie de limfocite.

Prin capacitatea de fagocitoză, sistemul monocit-macrofag are funcții importante în reacția de apărare.

Monocitul și macrofagul tisular au și proprietatea de a secreta compuși cu activitate bactericidă (lizozimul), sau antivirală (interferonul). Se presupune că granulopoetina (factor umoral propus în reglarea leucopoezei) este secretată de monocit. Macrofagele hepatice și din organele limfoide sînt probabil și sursa unor proteine serice cu rol în apărarea nespecifică și specifică (fracțiunile complementului). Tot macrofagele secretă interleukina-1, factor stimulator al activării și diferențierii limfocitelor în plasmocite.

Limfocitele. Sînt agranulocite produse, stocate și diferențiate în organele limfatice centrale: țesutul limfoid din măduva hematogenă (echivalent probabil al bursei Fabrizius de la păsări) și timusul. Limfocitele circulante sînt celule cu un mare *potențial evolutiv*, putîndu-se diferenția în alte tipuri celulare (limfoblast, plasmocit) și păstrîndu-și capacitatea de multiplicare. Ca și monocitele, limfocitele circulante se află în echilibru cu un compartiment tisular fix aflat în organele limfatice periferice: splină, ganglioni limfatici, limfaticele digestive (pot trece din circulație în țesutul limfoid și înapoi în circulație).

Majoritatea limfocitelor identificabile pe un frotiu de sînge sînt așa-numitele „limfocite mici" (diametrul 7—8 μ) cu un nucleu care ocupă celula aproape în întregime, cu cromatina densă, uniform colorată și cu un strat subțire de citoplasmă azurie împrejur. Există și forme circulante de „limfocite mari"

(diametrul 9—15 μ) care rezultă din diferenţierea celor mici. Limfoblaştii sînt elemente celulare mari, cu citoplasmă bazofilă, care derivă din limfocitul mic.

Transformarea *limfoblastică* este o proprietate caracteristică a limfocitelor, singurele elemente figurate capabile de „reîntinerire" morfo-funcţională, de reîntoarcere la un stadiu anterior parcurs în procesul de limfopoeză. Transformarea blastică a limfocitului are loc de obicei în prezenţa unui antigen (particulă străină pe care organismul o „recunoaşte" ca atare şi împotriva căreia elaborează un răspuns imun specific).

Limfocitele B şi T. Limfocitele mici formează o clasă omogenă din punct de vedere morfologic, dar din punct de vedere funcţional ele se disting în diferite populaţii care intervin separat sau cooperează în răspunsul imun. Limfocitele derivă (ca şi celelalte elemente figurate) din celula-stem pluripotentă (hemohistioblastul) din măduva hematogenă, din care, sub acţiunea unor stimuli specifici insuficient cunoscuţi, se va diferenţia linia limfocitară. După parcurgerea stadiilor de multiplicare, diferenţiere şi maturare ale limfopoezei, limfocitul este „instruit" în vederea cîştigării imunocompetenţei în organele limfoide centrale (măduva hematogenă şi timusul). Din punct de vedere al tipului de competenţă imunologică şi al sediului „instrucţiei", limfocitele se împart în două categorii : limfocite B şi T.

Limfocitele B (burso-dependente) îşi cîştigă imunocompetenţa la nivelul bursei Fabrizius (la păsări) iar la om în măduva hematogenă („Bone marrow"). Din organele limfoide centrale, limfocitele B trec în organele limfoide periferice (ganglionii limfatici, splina, inelul limfatic Waldayer, plăcile Payer). Principala funcţie a limfocitelor B este secreţia de anticorpi pe baza căreia se realizează *imunitatea umorală*. Pe suprafaţa membranei limfocitului B există receptori de natură globulinică a căror structură spaţială îngăduie combinarea specifică cu un anumit antigen.

Limfocitele B se împart în numeroase „familii" — *clone* — fiecare clonă limfocitară avînd propria ei specificitate de interacţiune cu un anumit antigen. Contactul antigenului cu receptorul specific de pe suprafaţa limfocitului B, constituie stimulul pentru transformarea limfoblastică, cu diferenţierea şi multiplicarea ulterioară a plasmocitelor care încep să secrete anticorpi specifici.

Limfocitele T (timo-dependente) sînt „instruite" la toate speciile în timus unde se divid activ şi devin capabile să contribuie la realizarea unui alt tip de imunitate, care nu implică producţia de anticorpi şi poartă numele de *imunitate celulară*. Părăsind timusul, limfocitele T trec şi ele în organele limfatice periferice (ganglioni, splină, limfocitele tractului digestiv) populînd zone specifice — numite „timo-dependente" — din aceste structuri. Limfocitele T posedă şi ele în membrana lor receptori specifici pentru antigene, diferiţi de receptorii limfocitelor B şi mai greu de evidenţiat, dată fiind localizarea lor mai profundă. Există (ca şi în cazul limfocitelor B) numeroase *clone* de limfocite T determinate genetic şi individualizate prin capacitatea de a interacţiona specific cu un anumit antigen.

Contactul cu antigenul sensibilizează şi activează limfocitul T a cărui contribuţie la imunitatea celulară se realizează prin două modalităţi principale : producţia de limfokine şi activitatea citotoxică. *Limfokinele* nu sînt anticorpi (imunoglobuline) ci „mediatori" celulari cu structură variată care exercită efecte (unele evidenţiabile numai *in vitro*) asupra unor celule „ţintă"

aflate în sînge și țesuturi. Dintre limfokine fac parte: factorul de stimulare al puterii fagocitare a macrofagelor, factorul stimulator al diferențierii limfocitelor B în plasmocite, factorul inhibitor al limfocitelor B (imunosupresor), factorul stimulator al proliferării limfocitelor T, factori chemotactici pentru granulocite, factorul stimulator al sintezei de histamină în mastocite, factorul stimulator al granulopoezei, al monopoezei, factorul stimulator al activității osteoclastice ș.a.

Activitatea citotoxică a limfocitelor T exercită un efect de citoliză (moartea celulei țintă). Unele microorganisme bacteriene și virușii, celulele tumorale neoplazice, celulele grefelor și transplantelor sînt îndepărtate din organism prin mecanisme citotoxice.

Competența imunitară a limfocitului T legată în primul rînd de imunitatea celulară, presupune și o cooperare complexă cu limfocitele B precum și o interacțiune cu mecanismele imunității nespecifice.

Au fost identificate subseturi de limfocite T cu roluri individualizate în imunitate (vezi funcția de apărare a sîngelui).

LEUCOPOEZA

Din datele generale prezentate despre hematopoeză rezultă că celula stem pluripotentă este precursorul unic al tuturor liniilor celulare care asigură elementele figurate ale sîngelui. Sub acțiunea unor factori specifici insuficient clarificați celula stem este „orientată" spre celula cap-de-serie a liniei albe granulocitare sau agranulocitare.

Granulopoeza are sediul normal la adult în măduva hematogenă și se caracterizează printr-un proces de multiplicare și maturizare în etape, avînd ca punct de plecare celula cap-de-serie numită mieloblast. Prin multiplicare, diferențiere și maturizare ulterioară se parcurg etapele de promielocit, mielocit, metamielocit și granulocit tînăr cu nucleu nesegmentat pentru toate cele trei tipuri de mielocit (neutrofil, acidofil, bazofil). Se admite că fiecare linie granulocitară provine dintr-un mieloblast specific diferențiat astfel încît, deși stadiile evolutive sînt identice, linia de diferențiere este absolut autonomă și separată pentru neutrofile, eozinofile sau bazofile.

Mieloblastele, promielocitele și mielocitele sînt singurele stadii celulare capabile de diviziune, restul evoluției presupunînd doar maturare și diferențiere. În cursul procesului de maturare cromatina nucleară se condensează progresiv, nucleul începe să se segmenteze începînd cu stadiul de metamielocit iar granulațiile lizozomale se edifică treptat. Durata granulopoezei pentru neutrofile este în medie de 10 zile, iar pentru eozinofile și bazofile este mai scurtă.

Granulocitele străbat prin mișcări active spațiile dintre celulele endoteliale ale sinusurilor medulare ajungînd în circulația generală pentru un timp scurt (în medie 8 ore) pentru a trece apoi în țesuturi pentru o perioadă de 4—5 zile). În reacțiile inflamatorii acute durata de viață a granulocitelor se scurtează datorită accelerării proceselor de distrugere și reînnoire leucocitară.

Monopoeza. Monocitele sînt produse în sistemul reticulo-histiocitar dintr-un precursor celular prediferențiat foarte asemănător cu cel al granulocitelor. Elementele tinere identificate în măduva osoasă din seria monocitară sînt monoblastul și promonocitul. Pentru formarea monocitului matur sînt necesare aproximativ două-trei diviziuni succesive paralel cu un proces de

maturare morfo-funcţională a cărui durată este foarte scurtă, în medie 60 de ore. Monocitele circulante sînt celule tinere în tranzit spre ţesuturi unde procesul de maturare continuă avînd ca rezultat formarea macrofagelor dotate cu capacitate de fagocitoză şi funcţie secretorie ceea ce le asigură un rol important în reacţia de apărare. Durata lor de viaţă în sediile tisulare este de cîteva luni. Macrofagele sînt elementele celulare caracteristice ţesutului reticulo-histiocitar, foarte răspîndit în organism, în ganglionii limfatici, splină, măduvă osoasă, plămîn (macrofage alveolare), seroase (pleură, peritoneu), ficat (celulele Kupfer).

Limfopoeza. Celula stem pluripotentă este convertită în elemente limfoide în organele limfatice centrale: măduva osoasă şi timusul. În timpul stadiilor iniţiale ale ontogenezei celula stem colonizează organele centrale care vor constitui sediul multiplicării şi diferenţierii limfocitelor B şi T care trec prin stadii evolutive asemănătoare altor categorii de leucocite: limfoblast-prolimfocit-limfocit.

Reglarea leucopoezei este reprezentată de ansamblul mecanismelor care realizează echilibrul între ritmul formării şi ritmul distrugerii lor, asigurînd menţinerea relativ constantă, între anumite limite, a numărului de leucocite şi a proporţiei lor în formula leucocitară. Mecanismele de reglare nu sînt în întregime cunoscute. Au fost descrise mecanisme nervoase centrale şi mecanisme periferice.

Mecanismele *nervoase* dispun de centri reglatori situaţi (după cercetările clasice) în diencefal. Experimental, s-a demonstrat că insuflarea de aer în ventriculul III sau leziuni în vecinătatea ventriculului III determină leucocitoză, neutrofilie şi devierea la stînga a formulei Arneth. Observaţia clinică a constatat la bolnavii cu hipertensiune a LCR la nivelul ventriculului III de asemenea leucocitoză cu neutrofilie. Centrii nervoşi efectori cei mai importanţi pentru reglarea leucopoezei sînt localizaţi, după cercetări mai vechi, în hipotalamus şi excitanţii lor specifici pe calea sîngelui care îi irigă sînt:

— produşii de degradare ai leucocitelor distruse (nucleoproteinele în special);

— microbi sau toxine microbiene;

— proteine străine;

— proteinele proprii denaturate (rezultate din celulele lezate sau distruse).

Cercetări efectuate de Grigore Benetato (1944—1955) au demonstrat că centrii hipotalamici excitaţi prin administrare de microbi şi toxine comandă leucocitoza şi creşterea puterii fagocitare a granulocitelor pe căi descendente care aparţin substanţei reticulate din trunchiul cerebral pînă în măduva osoasă hematogenă (mecanism hipotalamo-osteomedular). Cercetări efectuate pe animale cu circulaţia cefalică separată complet de cea a trunchiului (metoda „capului izolat") au demonstrat existenţa unei căi de reglare pur nervoasă pentru reacţia leucocitară şi fagocitară.

Există însă şi o serie de mecanisme *periferice* care reglează leucopoeza prin circuite *feedback* între elementele albe circulante, ţesuturi şi măduva hematogenă. Modelele propuse pentru aceste circuite de retrocontrol nu sînt încă verificate iar factorii stimulatori sau inhibitori izolaţi *in vitro* sau *in vivo* nu au fost unanim confirmaţi.

A fost descrisă o *leucopoetină* cu acţiune asemănătoare eritropoetinei, o *granulocitopoetină* stimulatoare a producţiei de polimorfonucleare (secretată

probabil de macrofage), care acţionează direct, pe calea sîngelui, asupra măduvei hematogene. Pe culturi de ţesuturi a fost demonstrată necesitatea prezenţei unui factor de creştere leucocitar cu acţiune stimulatoare asupra orientării celulei stem, proliferării şi maturării în cadrul granulopoezei şi monopoezei.

Dintre factorii inhibitori, a fost izolată o chalonă leucocitară (polipeptid) cu acţiune inhibitoare asupra celulei stem, orientată spre linia albă granulocitopoetică. În condiţii fiziologice, un echilibru între mecanismele stimulatoare şi inhibitoare asigură menţinerea constantă a numărului diferitelor tipuri de leucocite circulante.

TROMBOCITELE

Trombocitele (plachetele sanguine) sînt elemente figurate cu rol esenţial în procesul de hemostază, care se află în sîngele circulant în număr de 200 000—400 000/mm³. Au formă de disc biconvex şi un volum mediu de 7 μm^3, plachetele tinere avînd în general un volum mai mare decît cele în curs de îmbătrînire.

TROMBOPOEZA

Formarea trombocitelor în măduva hematogenă începe ca şi celelalte procese ale hematopoezei, odată cu diferenţierea celulei stem pluripotente spre linia trombocitară (megacariocitară). Stadiile de multiplicare şi maturare au o caracteristică comună : începînd cu celula cap-de-serie, megacarioblastul, replicările şi acumularea ADN realizează multiplicări ale materialului nuclear neurmate de diviziuni citoplasmatice (endomitoză). Stadiile succesive de maturare ale liniei megacariocitare sînt : megacarioblastul, megacariocitul bazofil, megacariocitul granulos şi în final, megacariocitul trombocitogen. Sinteza ADN (pînă la realizarea unei ploidii de 8—32 N) are loc numai în stadiul de megacarioblast ; în stadiile ulterioare sinteza ADN încetează şi este urmată de un proces de maturizare morfo-funcţională care constă în următoarele modificări :

— condensarea cromatinei şi lobularea nucleului (aspect multinucleat);

— sinteza unor numeroase tipuri de granulaţii lizozomale la nivelul aparatului Golgi ;

— formarea unor invaginaţii ale membranei externe, care, pătrunzînd în profunzimea citoplasmei, circumscriu zone de citoplasmă granulată, care vor da naştere trombocitelor ce se desprind din megacariocit fiind delimitate de membranele de demarcaţie.

În medie un megacariocit generează 7 000 de plachete care apoi se insinuează printre celulele endoteliale ale capilarelor medulare şi trec în sînge. Durata trombocitopoezei este cuprinsă între 5 şi 10 zile. Trombocitele „îmbătrînite", cu volum şi funcţionalitate diminuată sînt distruse de macrofagele tisulare, în primul rînd în splină şi ficat.

Reglarea trombocitopoezei, încă puţin cunoscută este demonstrată de experimente care arată că trombopenia (scăderea numărului de trombocite) stimulează producţia de plachete.

Mecanismul reglator care realizează echilibrul între producerea și distrugerea de trombocite se bazează probabil pe un factor umoral numit „trombopoetină" care, se presupune că ar stimula stadiul inițial al orientării celulei stem către linia megacariocitară.

A fost de asemenea propus (dar neconfirmat) un factor inhibitor al trombopoezei de origine splenică. Se presupune (de asemenea fără confirmare) că vasele pulmonare sînt sediul unui proces de trombopoeză intravasculară accesorie.

Durata de viață a trombocitelor circulante este în medie de 10—11 zile ; ele nu „marginează" dar pot fi găsite în teritorii vasculare „de preferință" ca de pildă splina care adăpostește cam 1/3 din *pool*-ul trombocitar total al sîngelui.

FUNCȚIILE TROMBOCITULUI

Deși sînt fragmente citoplasmatice anucleate, trombocitele sînt departe de a fi „inerte" din punct de vedere metabolic și funcțional. Funcția lor secretorie este suportată morfologic de un bogat echipament intracitoplasmatic de organite adaptate structural (microtubuli, microfilamente) și de un aparat metabolic bogat în surse de energie. Majoritatea produșilor de secreție sînt esențial implicați în *hemostază* și vor fi discutați în cadrul capitolului respectiv.

Membrana trombocitară este bogată în glicoproteine cu funcție de receptori sensibili la foarte variate substanțe biologic-active : la factori ai coagulării (fct. Willebrand), la produși metabolici (ADP), la hormoni tisulari (prostaglandina PGE_1 și prostaciclina PGI_2). Membrana este de asemenea sediul unui sistem de *mesager secund* : adenilciclază-3,5-AMPc, prin intermediul căruia efectele interacțiunii cu receptorii membranei sînt transferate în intimitatea proceselor metabolice intracitoplasmatice.

În structura microfilamentelor și microtubulilor intră și o proteină care nu se secretă, trombostenina, cu funcție contractilă și activitate ATP-azică asemănătoare actomiozinei.

Cercetările clasice au izolat un număr de factori plachetari (FP) numerotați cu cifre arabe (spre deosebire de factorii coagulării) de la 1 la 11 (dintre care factorul 3, esențial pentru coagulare — FP_3).

Această clasificare este mai puțin utilizată în prezent deoarece unii dintre factorii trombocitari sînt componente plasmatice adsorbite pe suprafața membranei, sau nu sînt produși strict specifici trombocitului (de exemplu, serotonină, ADP).

Pe de altă parte, factorii trombocitari nou descoperiți nu sînt incluși în numerotare, ca de pildă : β-tromboglobina cu funcție insuficient precizată, enzimele sintezei de prostaglandine, sau factorul mitogen — factor de creștere stimulator al multiplicării celulelor musculare netede *in vitro*.

Trombocitele au și funcții care nu sînt implicate în hemostază. Ele pot fagocita bacterii sau complexe antigen-anticorp ; pe de altă parte granulațiile trombocitare pot elibera enzime proteolitice care contribuie la reacția inflamatorie.

FUNCȚIA DE APĂRARE A SÎNGELUI

În cadrul mecanismelor de menținere a homeostaziei, apărarea organismului față de agresiunea nocivă a unor substanțe străine se realizează cu ajutorul unor componente ale sîngelui (leucocite, proteine serice) și ale sistemului reticulo-histiocitar, cu contribuția organelor hematopoetice și limfoide. Între componentele mobile, sanguine și cele fixe, tisulare, ale acestui sistem de apărare există un echilibru dinamic.

Organismul dispune de modalități înăscute, generale, de a recunoaște, neutraliza și îndepărta orice material străin de sine (non-self); totalitatea acestor modalități generale de ripostă fără adresă specială împotriva unui agent patogen, realizează apărarea (imunitatea) nespecifică.

Ca rezultat al evoluției filogenetice, s-au dezvoltat și mecanisme de răspuns selectiv, îndreptat numai împotriva unui tip de agent nociv recunoscut ca atare, realizînd astfel *imunitatea specifică umorală* și *celulară*.

MECANISME DE APĂRARE NESPECIFICĂ

Aceste mecanisme asigură o ripostă promptă inițială a organismului față de o particulă străină care adesea este un microorganism, o bacterie sau un virus, pătruns în mediul intern prin străbaterea uneia din „barierele" naturale ale organismului asigurate de piele, mucoase și secrețiile acestora.

În aceste condiții sînt activate mijloace generale de apărare celulare și umorale pe fondul unui ansamblu de modificări neuro-vegetative și endocrino-metabolice coordonate de sistemul nervos central. Reacția de apărare nespecifică cuprinde mecanisme celulare și umorale.

Reacția nespecifică celulară constă în primul rînd în intrarea în funcție a sistemului fagocitar mobil (leucocitele circulante) și fix (macrofagele tisulare) cu creșterea numărului de leucocite (leucocitoză) și a capacității lor de fagocitare. Cea dintîi linie nespecifică este asigurată de granulocite, în primul rînd de granulocitele neutrofile (leucocitoză cu neutrofilie). Avînd cea mai mare mobilitate și capacitate fagocitară foarte dezvoltată, neutrofilele sînt atrase de factori chimiotactici foarte variați ca structură (proteine, peptide, lipide complexe) și ca sediu de eliberare (celule distruse la „poarta de intrare" a agentului nociv, factori secretați de leucocite, precursori activați din sistemul complementului, factori activați ai coagulării, fibrinolizei etc.). Granulocitele neutrofile străbat prin diapedeză endoteliile capilare și prin mișcări unidirecționate de gradientul de substanțe chemotactice, se concentrează în număr mare în focarul inflamator creat de prezența particulei străine care urmează a fi apoi neutralizată și îndepărtată prin fagocitoză. Eficiența fagocitozei este determinată de echipamentul enzimatic lizozomal complex al granulocitului, de capacitatea sa secretorie, de prezența unor proteine serice stimulatoare, de numărul de particule fagocitabile, de complexitatea lor structurală. Cînd capacitatea de fagocitare a granulocitului este epuizată, rolul său în limitarea și neutralizarea „agresiunii" încetează, celula se degranulează și moare.

A doua linie majoră a apărării celulare nespecifice într-o fază mai tardivă a răspunsului nespecific este asigurată de monocite (macrofage) care asigură

fagocitarea anumitor clase de microorganisme, îndepărtarea unor particule inerte, a celulelor uzate, lezate sau moarte, pregătind astfel terenul pentru repararea tisulară şi cicatrizare. Granulocitele neutrofile şi complexul monocit-macrofag asigură deci apărarea nespecifică în cursul unei reacţii inflamatorii (fig. 1.22).

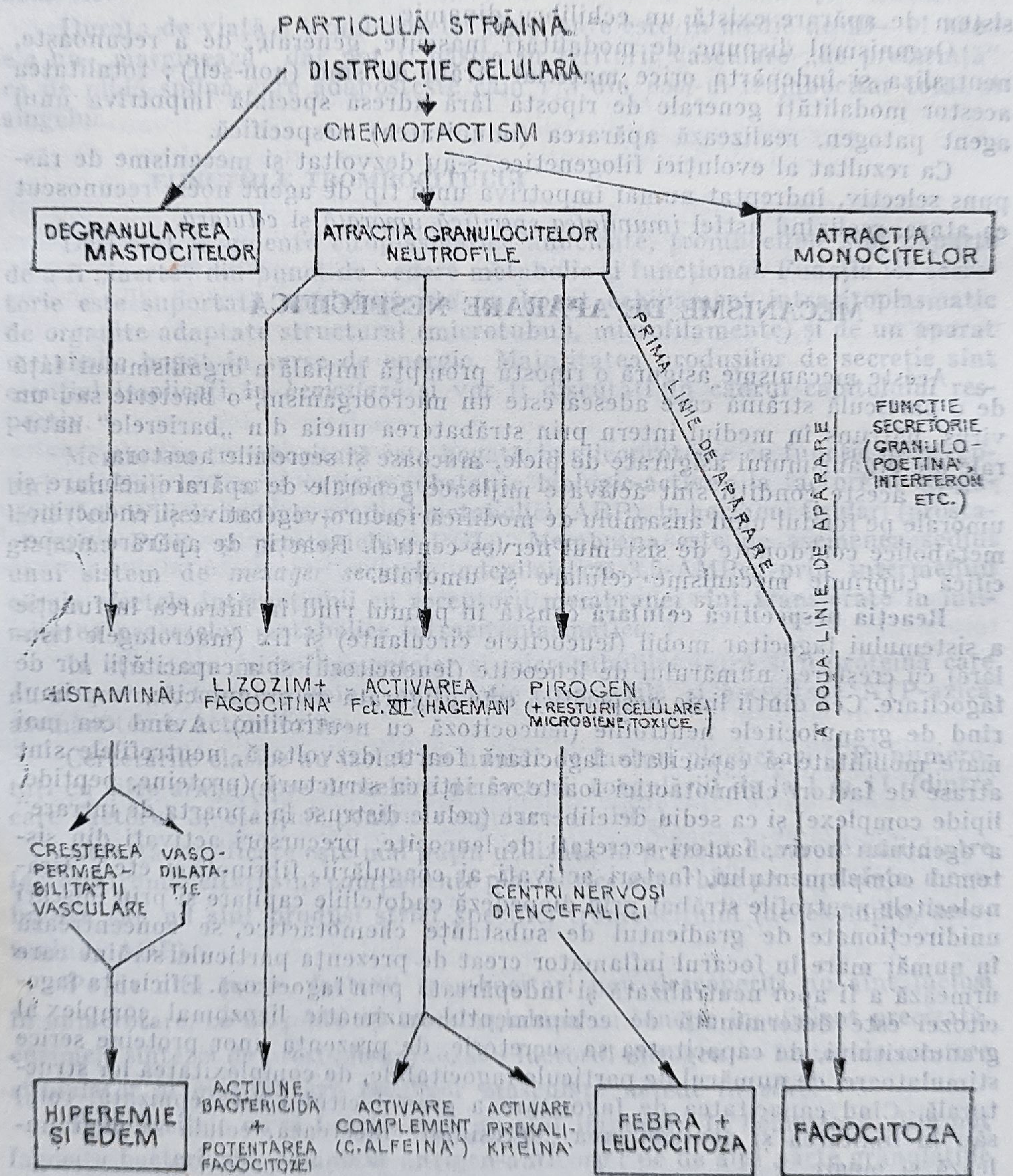


Fig. 1.22 — Mecanisme de apărare nespecifică în reacţia inflamatorie (rolul leucocitelor).

Mecanismele nespecifice de apărare nu sînt însă implicate numai în reacția inflamatorie ocazională ci și în procese fiziologice care funcționează permanent ca de pildă fagocitarea eritrocitelor îmbătrînite de către macrofagele SRH, sau a unor microorganisme și substanțe străine amorfe de către macrofagele alveolelor pulmonare.

Reacția nespecifică umorală. Anumite componente proteice ale serului sînt responsabile (direct sau indirect) de răspunsul imun nespecific. Unele dintre ele (sistemul complementului) sînt activate și în cursul răspunsului imun specific, demonstrînd că între mecanismele imunității nespecifice și cele ale imunității specifice nu există o barieră rigidă ci un raport de continuitate, coincidență și interstimulare reciprocă.

Complementul este un complex de cel puțin 9 factori enzimatici proteici (C_1—C_9) prezenți în circulație cu precursori inactivi, proveniți din organele limfoide și ficat, unde sînt probabil sintetizate de macrofage. Activarea fracțiunilor de la C_1 la C_9 este un proces enzimatic „în cascadă", asemănător coagulării, care duce la eliberarea de fracțiuni intermediare active. Inițierea activării sistemului complementului se poate realiza în două modalități: calea „clasică" și calea „alternă". Calea „clasică" de activare se realizează datorită formării complexelor antigen-anticorp, deci în cursul răspunsului imun umoral specific (vezi funcția de apărare specifică a sîngelui); calea „alternă" activează reacția în „cascadă" la diferite nivele, datorită unor proteine serice (properdina), unor componente active ale echilibrului fluido-coagulant (fct. XII, plasmina) sau ale sistemului kininoformator (kalikreina) (fig. 1.23). Endotoxinele bacteriene pot de asemenea să activeze calea „alternă" a sistemului complementului.

Enzimele activate ale sistemului C vor influența nu numai dinamica reacției antigen-anticorp (AG-AC) ci și răspunsul imun nespecific prin cîteva

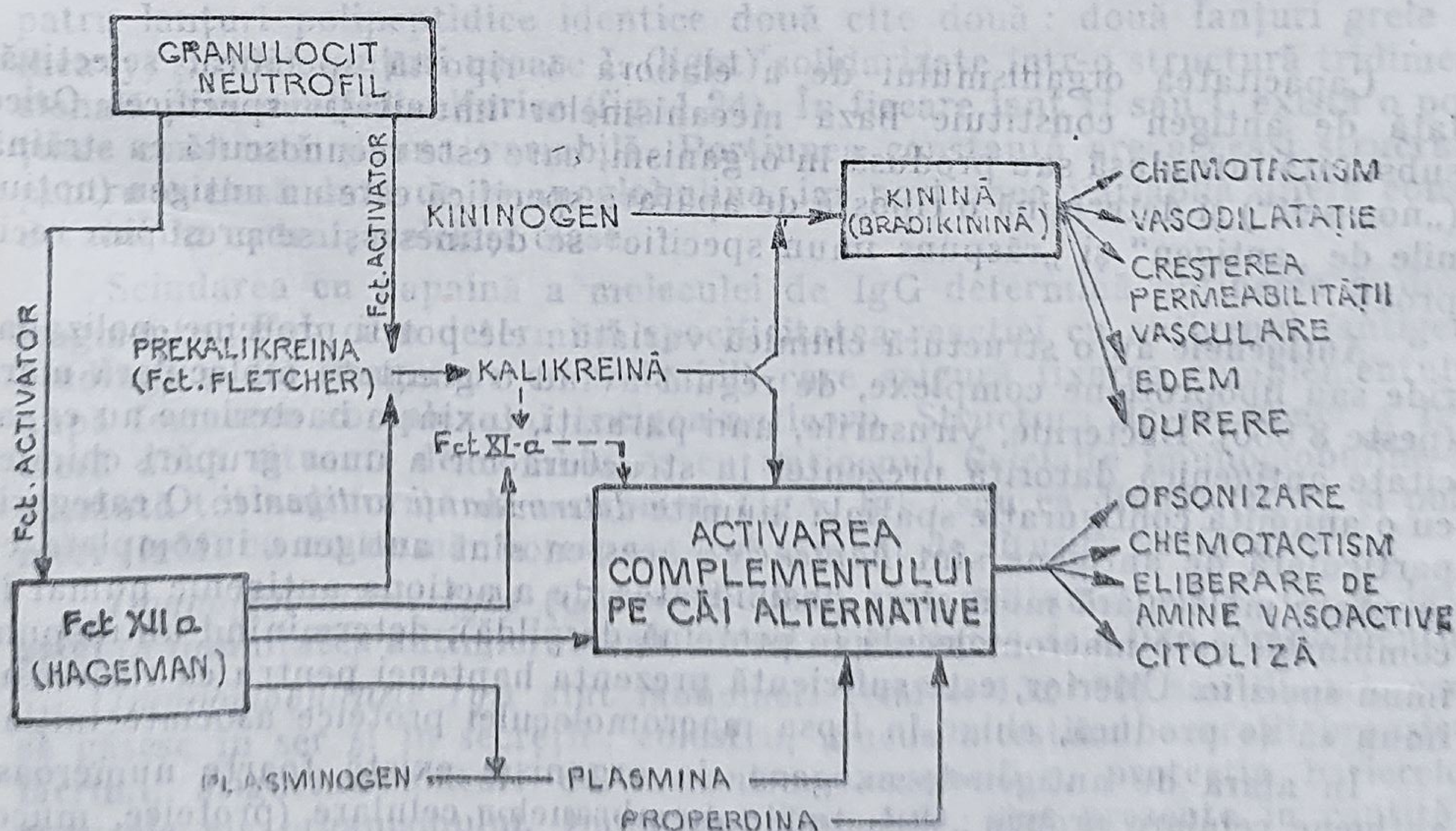


Fig. 1.23 — Mecanisme de apărare nespecifică în reacția inflamatorie (rolul complementului și al sistemului kininogen — kinină).

efecte : opsonizarea, stimularea fagocitozei, chimiotactismul pozitiv, citoliza, neutralizarea unor virusuri, activarea eliberării de amine și kinine vasoactive implicate în reacția inflamatorie.

Properdina. Este un complex proteic cu activitate antibacteriană. Properdina este o beta-glicoproteină cu rol de proactivator (cale alternativă) al fracțiunii C_3 a complementului.

Opsoninele sînt proteine serice cu acțiune opsonizantă (favorizează înglobarea germenilor microbieni în fagocite) ; ele aparțin imunoglobulinelor plasmatice (IgG) și fracțiunilor C_1—C_4 opsonizante ale sistemului activat al complementului.

Lizozimul. Este un factor antibacterian (izolat de Fleming în 1922) nespecific, secretat de leucocite, prezent în lacrimi, salivă, suc gastric, lapte, leucocite, ser. Este o enzimă cu acțiune bactericidă eficientă în special pe germenii Gram +. Lizozimul depolimerizează mucopolizaharidele prezente în membrana unor microorganisme, asigurînd protecția permanentă antibacteriană la nivelul conjunctivelor și mucoaselor care funcționează ca bariere naturale ale organismului împotriva microorganismelor.

Interferonul este o proteină serică ce realizează un sistem de apărare nespecifică antivirală. Pătrunderea unui virus într-o celulă a organismului determină sinteza interferonului de către celula-gazdă. Această substanță are acces rapid în intimitatea citoplasmei virusului unde blochează decodificarea mesajului purtat de ARNm și deci sintezele proteice virale, împiedicînd multiplicarea virusului. Interferonul poate fi produs de diferite celule inclusiv de leucocite și eliberat în circulație asigură protecția antivirală a altor țesuturi aflate la distanță față de poarta de intrare inițială a virusului.

MECANISME DE APĂRARE SPECIFICĂ

Capacitatea organismului de a elabora o ripostă specifică, selectivă, față de antigen constituie baza mecanismelor imunității specifice. Orice substanță introdusă sau produsă în organism, care este recunoscută ca străină („non-self") și determină o ripostă de apărare specifică este un antigen (noțiunile de „antigen" și „răspuns imun specific" se definesc și se presupun reciproc).

Antigenele au o structură chimică variată : ele pot fi proteine, polizaharide sau lipoproteine complexe, de regulă avînd o greutate moleculară mare (peste 8 000). Bacteriile, virusurile, unii paraziți, toxinele bacteriene au capacitate antigenică datorită prezenței în structura lor a unor grupări chimice cu o anumită configurație spațială, numite *determinanți antigenici.* O categorie particulară de antigene sînt *haptenele* ; acestea sînt antigene incomplete cu greutate moleculară mică și cu posibilitatea de a acționa antigenic numai în combinație cu o macromoleculă (o proteină de pildă), determinînd un răspuns imun specific. Ulterior, este suficientă prezența haptenei pentru ca răspunsul imun să se producă, chiar în lipsa macromoleculei proteice asociate inițial.

În afară de antigenele exogene, în organism există foarte numeroase antigene celulare proprii ; structurile membranelor celulare (proteice, mucopolizaharidice, lipoproteice, glicolipidice) formează determinanți antigenici celulari, transmiși ereditar, care conferă fiecărui individ un set de *markeri*

imunologici inconfundabili ca și amprentele digitale. Din această categorie fac parte antigenele eritrocitare și antigenele de histocompatibilitate.

Antigenele eritrocitare de grup sanguin sînt importante pentru stabilirea regulilor transfuziei și pentru rezolvarea unor probleme de medicină legală legate în primul rînd de stabilirea paternității.

Antigenele de histocompatibilitate sînt proteine structurale specifice cunoscute la om ca antigene HLA (human leucocyte antigens), identificate nu numai la nivelul membranei leucocitare ci și pe suprafața tuturor celulelor nucleate. Hematiile sînt lipsite de antigene HLA. Sistemul complex de antigene HLA este hotărîtor pentru toleranța unei grefe sau a unui transplant de organ. Setul de antigene HLA al organismului donator trebuie să fie cît mai apropiat de identitatea antigenică tisulară a primitorului pentru ca grefa sau transplantul să nu fie respinse prin mecanisme de imunitate celulară.

IMUNITATEA SPECIFICĂ UMORALĂ

Imunitatea specifică umorală este asigurată de populația limfocitelor B capabile să recunoască un anumit tip de antigen și să secrete anticorpii, baza ripostei umorale imunitare specifice.

Anticorpii sînt imunoglobuline (Ig) separabile prin imunoelectroforeză în cîteva clase: IgG, IgM, IgA, IgD, IgE.

În funcție de mobilitatea lor imunoelectroforetică și de diferențele de afinitate față de antigene unele clase pot fi împărțite în subclase: la om se disting patru subclase de IgG (IgG_1—IgG_4). IgG formează 75% din totalul anticorpilor unui adult normal asigurînd în mare parte imunitatea antimicrobiană.

Structura *imunoglobulinelor IgG* este bine cunoscută (Porter și Edelman, 1972). Fiecare moleculă de IgG (GM-150 000) este simetrică, alcătuită din patru lanțuri polipeptidice identice două cîte două: două lanțuri grele H (heavy) și două lanțuri ușoare L (light) solidarizate într-o structură tridimensională prin punți disulfurice (fig. 1.24). În fiecare lanț H sau L există o porțiune constantă și una variabilă. Porțiunea constantă are aceeași structură pentru o clasă dată de iumnoglobuline, iar porțiunea variabilă diferă considerabil în cadrul aceleiași clase.

Scindarea cu papaină a moleculei de IgG determină obținerea a două fragmente: Fab care determină specificitatea reacției cu antigenul (antigen-binding) și Fc (fragment cristalizabil) care asigură fixarea complementului după formarea complexului antigen-anticorp. Structura de monomer a IgG oferă două situsuri de combinare cu antigenul. Celelalte imunoglobuline se prezintă tot sub formă de monomeri (IgA, IgE) sau ca dimeri (IgA), și polimeri (IgM) cu un număr corespunzător crescut de situsuri antigenice.

Imunoglobulinele IgM (GM = 900 000) sînt pentameri care, ca și IgG, asigură imunitatea antimicrobiană, avînd capacitatea de a fixa complementul.

Imunoglobulinele IgA sînt monomeri (GM = 152 000) sau dimeri, care se găsesc în ser și în secreții: colostru, mucus intestinal, secreții bronșice, lacrimi, asigurînd alături de mecanisme nespecifice, protecția barierelor naturale ale organismului. Imunoglobuline IgD, sînt prezente în cantități mici în ser. Rolul lor nu a fost deplin clarificat; li se atribuie un rol în recunoașterea antigenului și elaborarea răspunsului imun.

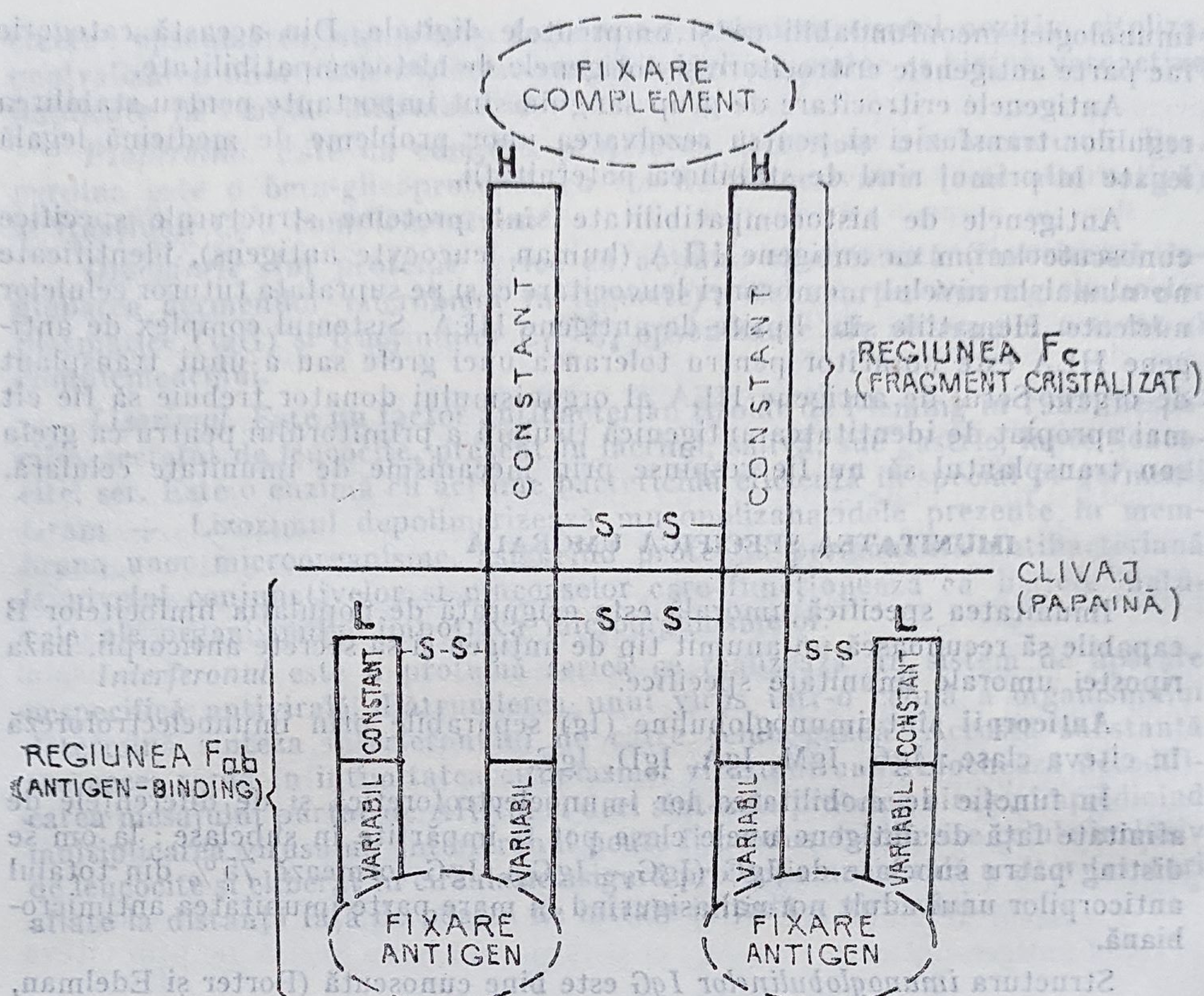


Fig. 1.24 — Structura moleculei de imunoglobulină G.

Imunoglobulinele IgE au structură de monomer (GM-61 000). IgE se fixează pe bazofile sau mastocite și după combinarea cu antigenul determină degranularea acestora cu eliberare de mediatori vasoactivi. Sînt imunoglobuline responsabile de instalarea unor tipuri variate de alergii.

Mecanismul de acțiune al anticorpilor poate fi sistematizat în trei modalități principale :

a) — acțiune directă asupra antigenului prin : aglutinare, precipitare, neutralizare, liză celulară ;

b) — activarea sistemului complementului (calea „clasică" avînd ca urmare distrugerea antigenului) (fig. 1.25) ;

c) — activarea sistemului anafilactic prin anticorpi de tip IgE cu apariția unor reacții alergice.

Formarea anticorpilor — răspunsul imun primar și secundar. În absența contactului cu un antigen specific clonele de limfocite B rămîn cantonate în țesutul limfoid păstrînd sub formă potențială capacitatea imunogenă. La un prim contact cu un antigen, acesta este preluat inițial de macrofage prezente în număr mare în tot țesutul limfoid.

Răspunsul imun primar este inițiat de contactul macrofag — antigen în urma căruia particula străină purtătoare de situsuri antigenice este înglobată

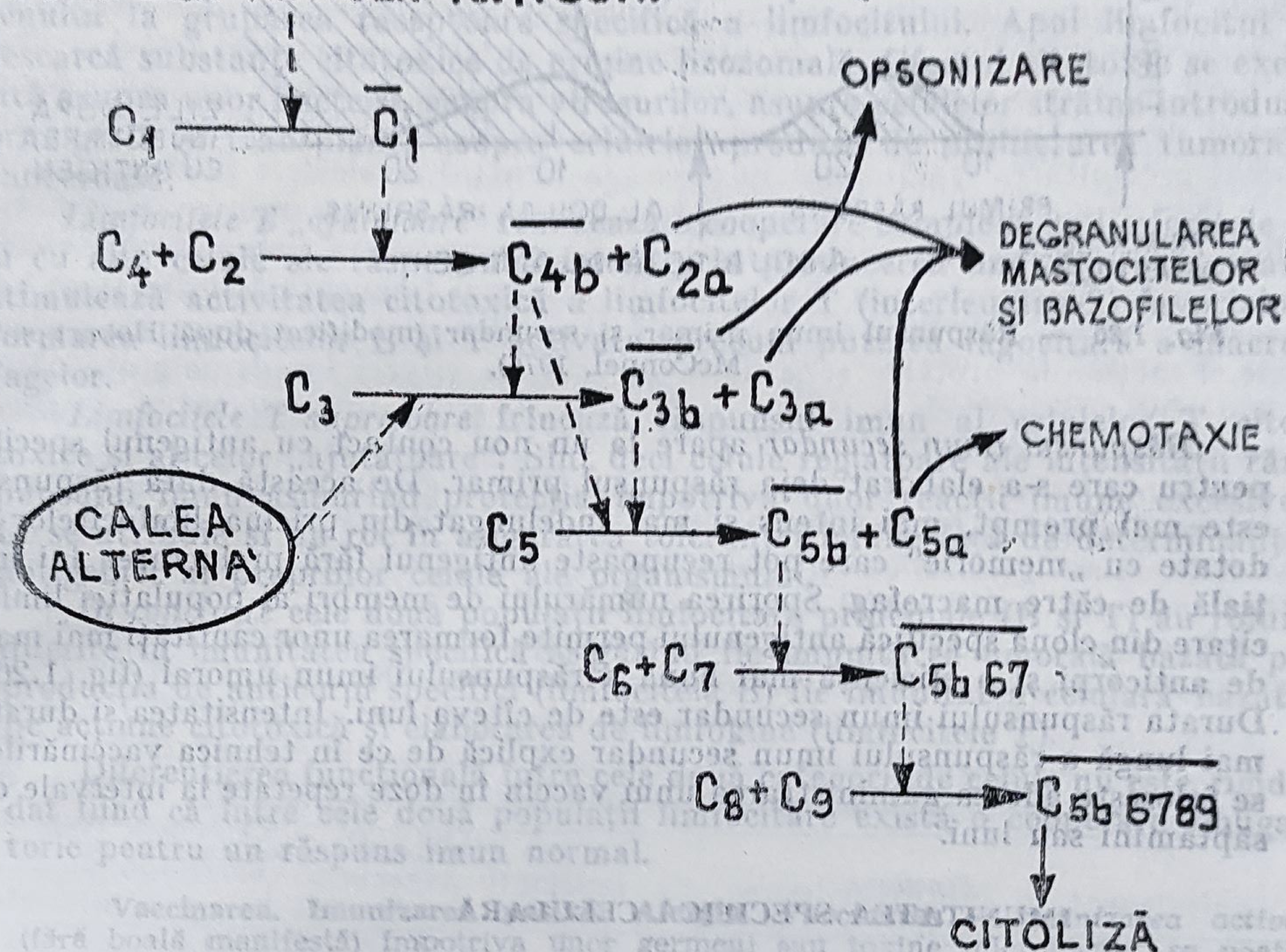


Fig. 1.25 — Schema activării complementului (modificat după Guyton).

şi fagocitată de echipamentul enzimatic lizozomal al macrofagului. Astfel, prin digestie parţială, sînt izolate şi reţinute numai particule antigenice, restul materialului nonantigen al particulei străine fiind îndepărtat. Ulterior, macrofagul transferă antigenul purificat, direct limfocitului aflat în imediata sa vecinătate, ceea ce duce la activarea limfocitului. Pentru a fi activate, limfocitele trebuie să posede în structura membranei lor receptorii specifici unui antigen dat. Deci pentru fiecare antigen va fi activată în mod specific numai familia (clona) de limfocite posesoare de receptori genetic determinaţi, capabili să „recunoască" şi să interacţioneze stereospecific cu antigenul. Activarea limfocitară constă în modificarea metabolismului celular urmată de creşterea în dimensiuni şi transformare în limfoblast. O parte din limfoblaşti continuă să se diferenţieze în plasmoblaşti care proliferează extrem de rapid ducînd la formarea unui mare număr de plasmocite care produc anticorpii specifici. Diferenţierea şi multiplicarea limfocitelor activate este stimulată de macrofage care secretă un factor activator numit „interleukina-1".

O altă parte din limfoblaştii diferenţiaţi din limfocitele B activate nu se transformă în plasmocite ci în limfocite cu „memorie" imunitară care trec în circulaţie şi apoi din nou în organele limfoide sporind considerabil populaţia de limfocite B ale clonei specifice respective.

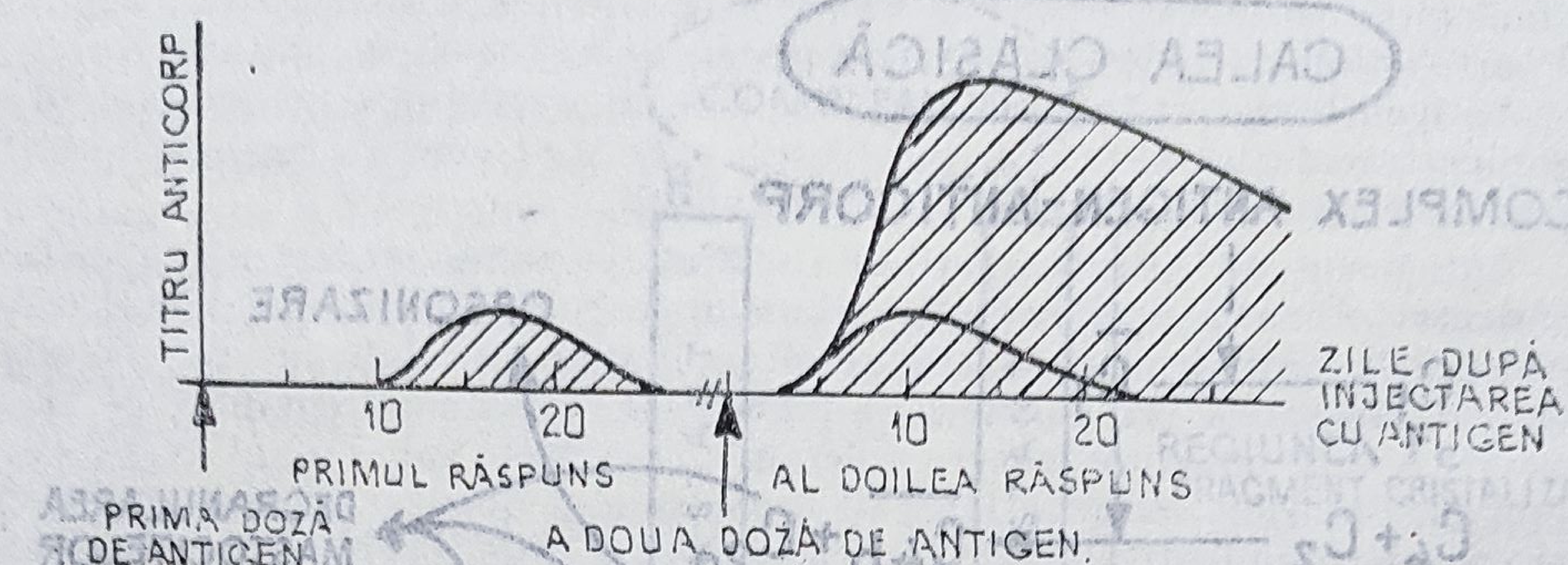


Fig. 1.26 — Răspunsul imun primar și secundar (modificat după Hobart și McConnel, 1976).

Răspunsul imun secundar apare la un nou contact cu antigenul specific pentru care s-a elaborat deja răspunsul primar. De această dată răspunsul este mai prompt, mai intens și mai îndelungat din pricina limfocitelor B dotate cu „memorie" care pot recunoaște antigenul fără prelucrarea lui inițială de către macrofag. Sporirea numărului de membri ai populației limfocitare din clona specifică antigenului permite formarea unor cantități mai mari de anticorpi și o eficiență mai bună a răspunsului imun umoral (fig. 1.26). Durata răspunsului imun secundar este de cîteva luni. Intensitatea și durata mai lungă a răspunsului imun secundar explică de ce în tehnica vaccinărilor se folosește adesea administrarea unui vaccin în doze repetate la intervale de săptămîni sau luni.

IMUNITATEA SPECIFICĂ CELULARĂ

Contactul unei anumite clone de limfocite T cu antigenul specific determină un răspuns imun celular ale cărui etape principale sînt paralele cu răspunsul umoral primar și secundar, cu diferența că limfocitele T nu sînt celule producătoare de anticorpi. Activarea limfocitelor T presupune de asemenea „recunoașterea" antigenului datorită unui receptor cu structură spațială specifică prezent în membrana limfocitară. Limfocitele T astfel „sensibilizate", proliferează intens, trec în limfă, în circulația generală și apoi în organele limfoide realizînd un circuit continuu între mediile lor tisulare fixe și compartimentul mobil al sîngelui circulant pentru perioade de luni sau ani.

O parte din limfocitele T activate în cursul răspunsului primar rămîn ca celule cu memorie imunologică ; acestea se adaugă clonei specifice inițiale, sînt stocate în întreg sistemul limfoid și asigură un răspuns imun secundar la repetarea contactului cu antigenul. Ca și în cazul imunității umorale răspunsul secundar se caracterizează prin promptitudine, intensitate și durată mai mare decît cel primar.

O altă parte din limfocitele T activate determină neutralizarea și distrugerea directă a antigenului pe de o parte și cooperarea cu limfocitele B pe de altă parte. Aceste funcții sînt asigurate de citotoxicitatea echipamentului lizozomal al limfocitelor T și de secreția unui număr mare de mediatori celulari — limfokinele (vezi proprietățile limfocitelor).

În funcție de specializarea lor funcțională limfocitele T pot fi împărțite în trei categorii: 1. — celule T citotoxice; 2. — celule T „ajutătoare"; 3. — celule T supresoare.

Limfocitele T citotoxice cu capacitatea de a distruge direct o celulă purtătoare de antigen (limfocite „killer"). Inițial, se produce aderarea fermă a antigenului la gruparea receptoare specifică a limfocitului. Apoi limfocitul T descarcă substanțe citotoxice de origine lizozomală. Efectul citotoxic se exercită asupra unor bacterii, asupra virusurilor, asupra celulelor străine introduse prin grefă și transplant, asupra celulelor produse de proliferarea tumorală canceroasă.

Limfocitele T „ajutătoare" realizează o cooperare complexă cu limfocitele B și cu alte celule ale răspunsului imun, prin producerea unor limfokine care stimulează activitatea citotoxică a limfocitelor T (interleukina-2) favorizînd formarea limfocitelor B și T activate, precum puterea fagocitară a macrofagelor.

Limfocitele T supresoare frînează răspunsul imun al celulelor T citotoxice și al celor „ajutătoare". Sînt deci celule reglatoare ale intensității răspunsului imun asigurînd protecția împotriva unor reacții imune excesive. Li se atribuie și un rol în asigurarea toleranței imune față de determinanții antigenici ai propriilor celule ale organismului.

În concluzie cele două populații limfocitare principale (B și T) au roluri diferite în imunitatea specifică asigurînd fie imunitatea umorală bazată pe producția de anticorpi specifici (limfocitele B) fie imunitatea celulară bazată pe acțiune citotoxică și elaborarea de limfokine (limfocitele T).

Diferențierea funcțională între cele două categorii de celule nu este rigidă dat fiind că între cele două populații limfocitare există o cooperare obligatorie pentru un răspuns imun normal.

Vaccinarea. Imunizarea pasivă. Alergia. *Vaccinarea — imunizarea activă* (fără boală manifestă) împotriva unor germeni sau toxine microbiene; se poate obține prin inocularea de germeni morți sau atenuați sau de toxine prelucrate în vederea pierderii patogenicității, dar cu capacitate antigenică păstrată.

Răspunsul imun specific realizat prin vaccinare asigură rezistența organismului la contactele ulterioare cu antigenul chiar cînd el aparține unor germeni cu virulența intactă sau unor toxine active.

Imunizarea pasivă se realizează prin transfer de anticorpi sau chiar limfocite T activate obținute de la un alt organism imunizat față de antigen. Imunizarea pasivă realizează o protecție promptă dar pe durată scurtă (maximum 2—3 săptămîni).

Alergia: în traducere literară semnifică o reactivitate modificată („allos" = altul; „ergon"=acțiune). Răspunsul imun se caracterizează în acest caz printr-o „hipersensibilizare" față de un antigen (alergen) caracterizată prin reacții locale și generale de diferite grade de intensitate care amenință integritatea organismului generînd o patologie complexă.

PLASMA SANGUINĂ

Plasma sanguină, componentă a lichidului extracelular, este formată din apă (90%) și reziduu uscat (10%). Reziduul uscat la rîndul său cuprinde componente organice azotate și neazotate (9%) și componente anorganice (1%). Menținerea constantă a compoziției plasmei reflectă eficacitatea mecanismelor de menținere a homeostaziei mediului intern.

COMPONENTELE ORGANICE

Substanțele azotate proteice. Proteinele plasmatice au la adult o concentrație medie de 70 g/l (65—85 g/l) și au fost inițial clasificate (Hamarsten, 1873) în serum-albumine, serum-globuline și fibrinogen. În general, clasificarea numeroaselor tipuri de proteine plasmatice cunoscute astăzi a avut la bază diferitele metode de separare a fracțiunilor proteice : precipitarea cu săruri neutre, ultracentrifugarea (metoda Svedberg), ultrafiltrarea pe filtru Seitz, precipitarea fracționată în alcool la punctul izoelectric (metoda Cohn).

Dintre metodele moderne utilizate astăzi pe scară largă în laboratorul clinic și în cercetare fac parte cromatografia, electroforeza, imunoelectroforeza.

Electroforeza este una din metodele cele mai frecvente folosite și se bazează pe viteza diferită de migrare a fracțiunilor proteice într-un cîmp electric. Fracțiunile proteice separabile în ordinea vitezei lor de migrare către anod sînt : albuminele α_1 și α_2, globulinele β_1 și β_2, fibrinogenul și în final γ-globulinele (fig. 1.27).

Imunoelectroforeza este o variantă modernă a electroforezei care combină principiul migrării fracțiunilor proteice în cîmp electric cu cel al combinării selective a antigenului cu anticorpul său specific. Un număr mare de subfracțiuni proteice pot fi astfel izolate și dozate.

Proteinemia normală presupune pe lîngă o valoare totală normală și o repartiție procentuală caracteristică așa cum reiese din tabelul VII.

Tabelul VII

Valorile normale procentuale ale fracțiunilor electroforetice

Fracțiune	*Exprimare procentuală 100%*	
	medie	*limite*
Albumine	60	55—70
α_1-globuline	4	2—5
α_2-globuline	8	5—10
β-globuline	12	10—15
γ-globuline	14	12—20
Fibrinogen	2	2—4

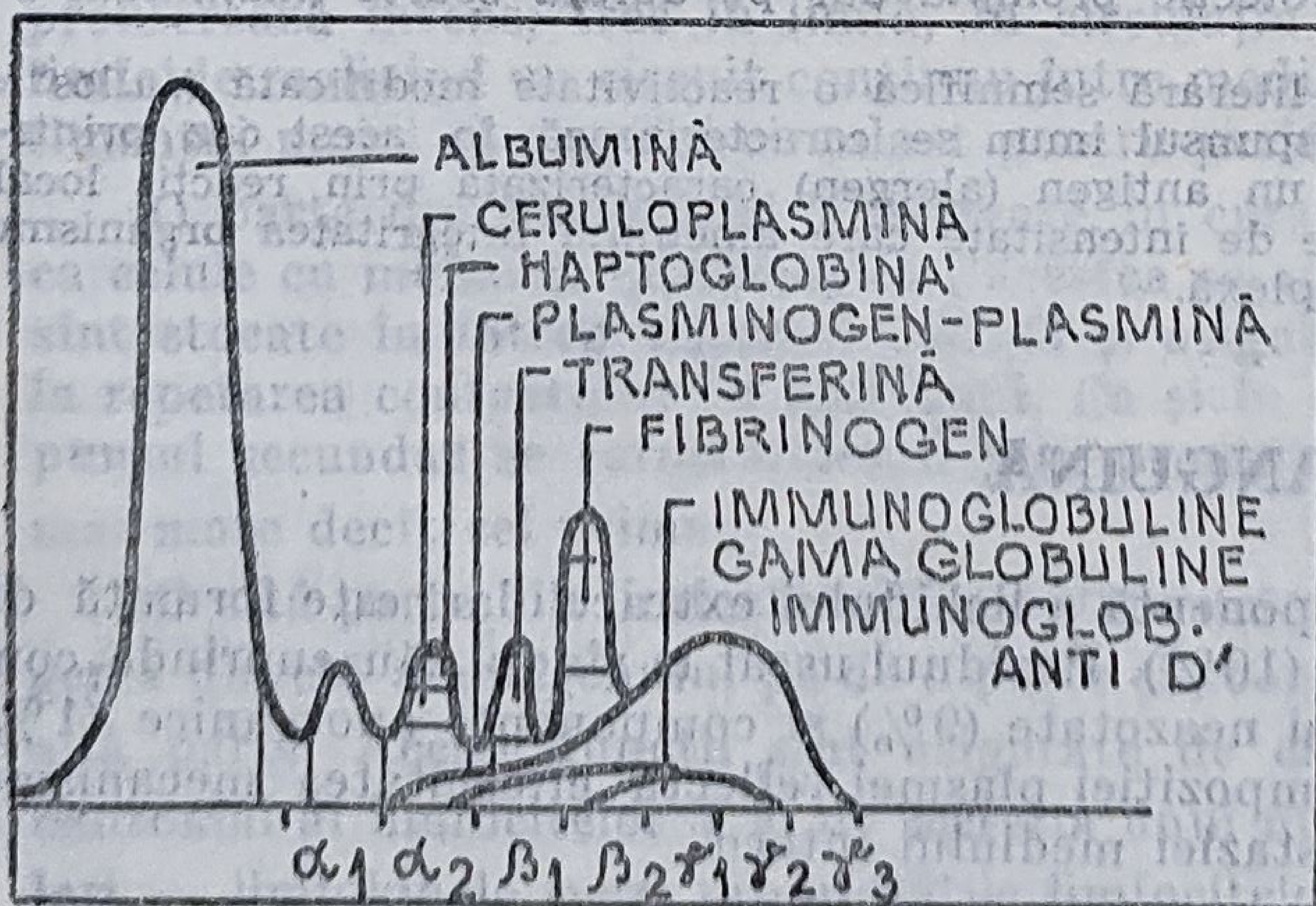


Fig. 1.27 — Electroforeza proteinelor plasmatice.

Valoarea normală a raportului albumine/globuline este de 1,5—2 (reamintim că valoarea acestui raport condiționează VSH).

Rolul funcțional al principalelor fracțiuni proteice este extrem de complex.

Albuminele au o masă moleculară de aproximativ 70 000, sînt sintetizate în ficat și nu trec în mod normal prin filtrul renal. Ele constituie o rezervă circulantă de aminoacizi pentru țesuturi, asigură presiunea coloid-osmotică (oncotică) a plasmei și au rol de transportor pentru hormoni (tiroidieni, steroizi) pentru o parte din acizii grași, pentru bilirubina prehepatică (indirectă), pentru o parte din calciul plasmatic (fracțiune neionizată și nedifuzibilă), ca și pentru unele medicamente.

Hipoalbuminemia prin carență de aport alimentar (inaniție, subnutriție), prin carență de sinteză (insuficiență hepatică) sau prin pierderi din cauza incompetenței filtrului glomerular (albuminurie) duce la perturbarea funcțiilor amintite și în primul rînd la edeme prin perturbarea schimburilor hidrice între capilare și lichidul interstițial.

Globulinele sînt sintetizate pretutindeni în SRH, deci au surse tisulare multiple. Globulinele α_1 au rol de transportor (pentru vit. B_{12}, tiroxină, steroizi); eritropoetina este o α_1 globulină.

Dintre α_2 globuline fac parte ceruloplasmina (proteina transportoare a Cu), angiotensionogenul, bradikininogenul, macroglobulina, haptoglobina.

Macroglobulina se combină cu unele proteaze circulante (tripsina, plasmina) menținîndu-le într-o formă inactivă; haptoglobina are afinitate pentru Hb căreia îi crește activitatea peroxidazică, făcînd în același timp hematiile mai ușor fagocitabile în SRH.

β_1 globulinele furnizează fracțiuni ale complementului și transferina (siderofilina) iar β_2 globulinele intervin în funcția de apărare a sîngelui sub forma complexului properdinic sau a unor imunoproteine specifice.

Diferiți factori ai hemostazei au structură α sau β globulinică.

Globulinele γ — important suport al anticorpilor în cursul reacțiilor de apărare specifică sînt separabile prin imunoelectroforeză în numeroase subfracțiuni (imunoglobulina Ig).

Fibrinogenul, proteină plasmatică sintetizată în ficat, constituie pivotul întregului proces de coagulare care se bazează pe transformarea sa prin proteoliză parțială în fibrină insolubilă din care este constituit cheagul hemostatic.

Pe lîngă rolurile specifice exemplificate, proteinele plasmatice în ansamblu au funcții importante în menținerea unor proprietăți ale sîngelui (densitate, vîscozitate) în realizarea echilibrului acido-bazic (ca sisteme tampon), în controlul volemiei și al echilibrului hidric.

Numărul mare de protein-enzime circulante asigură importante funcții metabolice și concentrația lor plasmatică reflectă starea funcțională a unor organe și țesuturi; modificări ale concentrației unor enzime în ser sau în plasmă adesea au valoare în diagnosticul de laborator al unor stări patologice.

Substanțele azotate neproteice sînt alcătuite din uree, acid uric, creatină, creatinină, amoniac, aminoacizi, mici cantități de purine, nucleotide, rezultate din catabolismul proteinelor. Azotul total neproteic este cuprins între 30 și 40 mg/100 ml, din care ureea reprezintă în mod obișnuit mai mult de jumătate.

Majoritatea componenților azotului neproteic se elimină prin rinichi, motiv pentru care concentrația lor plasmatică este un indicator al eficienței rinichiului în funcția sa de epurare.

Aminoacizii circulanți reprezintă un „pool" metabolic inseparabil de proteinele tisulare cu care se află într-un echilibru a cărui dinamică este controlată hormonal.

Concentrația plasmatică totală a aminoacizilor este de 20—40 mg la 100 ml sau, exprimată ca azot aminoacidic, este de 4—6 mg/100 ml.

Substanțe organice neazotate. Glucidele, lipidele și produșii lor de metabolism intermediar formează 1% din reziduul uscat al plasmei.

Glucoza circulantă asigură echilibrul permanent între aportul alimentar de glucide, dinamica stocării și eliberării din depozite și consumul tisular de glucoză. Valoarea glicemiei (90—110 mg/100 ml) este o constantă caracteristică a homeostaziei mediului intern care rezultă din interacțiunea unor mecanisme neuro-endocrine hiperglicemiante (SNV simpato-adrenal, adenohipofiza, tiroida, corticosuprarenalele, celulele α ale pancreasului endocrin) cu mecanismele hipoglicemiante asigurate de SNV parasimpatic și celulele β ale pancreasului endocrin.

În plasmă se mai află o serie de produși intermediari rezultați din metabolizarea glucidelor : ac. lactic, acidul piruvic, acizii citric, oxalic, fumaric, alcoolul etilic.

Lipidele plasmatice realizează o concentrație totală de 500—800 mg/100 ml.

Principalele componente lipidice circulante sînt : gliceridele, fosfolipidele, colesterolul esterificat (3/4 din cel total), colesterolul liber, acizii grași liberi (tabelul VIII).

Tabelul VIII

Principalele componente organice ale plasmei sanguine

	Fracțiuni	*Unități de masă/vol.*	*Concentrație molară*
0	1	2	3
Substanțe azotate proteice	Albumine	3,5—5 g/dl	500—725 μmol/l
	Globuline totale	2 —3,5 g/dl	104—169 μmol/l
	Globuline α_1	0,2—0,4 g/dl	
	Globuline α_2	0,5—0,7 g/dl	
	Globuline β	0,6—1,0 g/dl	
	Globuline γ	0,7—1,4 g/dl	
	Fibrinogen	200—400 mg/dl	5,8—11,4 μmol/l
Substanțe azotate neproteice	Uree	20—30 mg/dl	3,2—4,8 μmol/l
	Acid uric	2—6 mg/dl	120—360 μmol/l
	Creatina	0,3—1 mg/dl	23— 76 μmol/l
	Creatinina	0,4—1,2 mg/dl	35—106 μmol/l
	Amoniac	30—50 μg/dl	18— 28 μmol/l
	Aminoacizi	20— 40 mg/dl	3— 4 μmol/l
Substanțe organice neazotate	Glucoza	90—110 mg/dl	4,5—6 mmol/l
	Ac. lactic	5,7—22 mg/dl	0,6—2,4 mmol/l
	Ac. piruvic	0,3—0,9 mg/dl	34—102 μmol/l
	Ac. oxalic	1,4—2,8 mg/dl	15—31 μmol/l
	Ac. citric	1,7—3 mg/dl	88—156 μmol/l
	Alcool etilic	1,5 mg/dl	0,03 mmol/l

Tabelul VIII (continuare)

0	1	2	3
	Lipide totale	600—800 mg/dl	
	Trigliceride	70—85 mg/dl	0,80—0,97 mmol/l
	Fosfolipide	180—250 mg/dl	1,94—3,23 mmol/l
	Colesterol total	150—190 mg/dl	3,8—4,9 mmol/l
	Colesterol liber	30—50 mg/dl	0,76—1,25 mmol/l
	Acizi grași liberi	8,5—14 mg/dl	0,30—0,49 mmol/l
	Lipoproteine	200—350 mg/dl	
	Corpi cetonici		
	Acetona	1,6—5,1 mg/l	28—88 μmoli/l
	Acid acetil acetic	1,6—4,4 mg/l	16—43 μmoli/l
	Acid hidroxi-butiric	2,1—9,6 mg/l	20—93 μmoli/l
	Bilirubină totală	0,5—1 mg/dl	8,5—17 μmol/l
	Bilirubină directă	0,1—0,2 mg/dl	1,7—3,4 μmol/l

Fracțiunile lipidice hidrofobe sînt menținute în soluție datorită combinării cu proteinele plasmatice izolabile prin electroforeză, formînd lipoproteinele plasmatice (α și β lipoproteinele). Prin ultracentrifugare în soluții saline se izolează cîteva fracțiuni lipoproteice cu importanță funcțională diferită:

— lipoproteinele cu densitate mare (HDL — *high density lipoproteins*);
— lipoproteinele cu densitate mică (LDL — *low density lipoproteins*);
— lipoproteinele cu densitate foarte mică (VLDL — *very low density lipoproteins*).

Toate fracțiunile conțin în proporții diferite fosfolipide, gliceride, colesterol, acizi grași și proteine. Proporția cea mai crescută de proteine se află în LDL (16%) și HDL (45%), fiind redusă în VLDL (8%). Importanța practică a izolării acestor fracțiuni este legată de patogenia aterosclerozei; maladia ateromatoasă se corelează pozitiv cu creșterea concentrației plasmatice a LDL și VLDL și negativ cu creșterea fracțiunii HDL.

Postprandial, există o formă specială de transport plasmatic al lipidelor: chilomicronii, care au aceeași compoziție cu lipoproteinele dar cu un conținut proteic mult mai redus (1%) deci au stabilitate redusă în suspensie. Rezultați în urma absorbției intestinale a lipidelor, chilomicronii sînt inițial vehiculați de limfă iar apoi în circuitul sanguin venos. La nivelul țesutului adipos, în prezența unei lipoproteinlipaze (stimulată de insulină) are loc hidroliza componentelor chilomicronice și captarea lor în adipocite.

Alte *componente organice* ale plasmei care reflectă intensitatea unor procese catabolice sînt corpii cetonici și pigmenții biliari.

Cetonemia normală este de 2 mg/100 ml (variază între 1,5 și 6 mg/100 ml) și în mod normal nu este însoțită de cetonurie. Hiperproducția de corpi cetonici însoțită de imposibilitatea utilizării lor tisulare (ca de pildă în diabetul zaharat) se caracterizează prin cetonemie crescută și cetonurie, ceea ce constituie un semnal de alarmă întrucît acidoza metabolică determinată de corpii cetonici (acizi) este urmată de manifestări toxice la nivelul SNC cu instalarea destul de rapidă a comei acidotice.

Pigmenții biliari — rezultați din hemoliza fiziologică sînt reprezentați de bilirubină indirectă (prehepatică) și bilirubina directă (posthepatică), bilirubinemia totală fiind de 0,5—0,6 mg/dl, maximum 1 mg/100 ml.

Importanța practică a măsurării bilirubinemiei este, așa cum s-a arătat, legată de diagnosticul pozitiv și diferențiat al icterelor.

COMPONENTELE ANORGANICE

Substanțele anorganice alcătuiesc 1% din reziduul uscat al plasmei și sînt reprezentate de elemente minerale aflate sub formă de săruri disociabile, sau sub formă de complexe nedisociabile precum și de oligoelemente aflate în cantități infinitezimale.

Majoritatea componentelor minerale ale plasmei se află sub formă ionizată, numărul cationilor fiind egal cu cel al anionilor ; concentrația electroliților plasmatici este de 310 mEq/l (tabelul IX).

Tabelul IX

Principalele componente anorganice ale plasmei

	Unități de masă/vol.	*Concentrație în mEq*	*Concentrație molară*
Cationi :			
Na^+	325 mg/dl	140 mEq/l	140 mmol/l
K^+	18 mg/cl	4,5 mEq/l	4,5 mmol/l
Ca^{++}	9—11 mg/dl	4,4—5,5 mEq/l	2,25—2,75 mmol/l
Mg^{++}	1,9—2,9 mg/dl	1,5—2,3 mEq/l	0,7—1,2 mmol/l
Anioni :			
Cl^-	339—394 mg/dl	95—111 mEq/l	95—111 mmol/l
HCO_3^-	55—60 cm^3 O_2/dl	24—27 mEq/l	24—27 mmol/l
$H_2PO_4^- + HPO_4^{--}$	30—45 mg/l	1,4—2,6 mEq/l	0,8—1,45 mmol/l
HSO_4^-	1,5 mg/dl	0,88 mEq/l	0,88 mmol/l
Oligoelemente			
Fe	100 μg/dl		18 μmol/l
Cu	70—140 μg/dl		11—22 μmol/l
Br	3,7 mg/l		46,6 μmol/l
I(PBI)*	4—8 μg/dl		315—630 nmol/l
Co	0,04—0,27 μg/l		0,67—4,6 nmol/l
Li	10 μg/l		1,44 μmol/l
Zn	63—118 μg/dl		9,6—18 μmol/l
Mn	0,59 μg/dl		11 nmol/l

* PBI = Protein-bound-iodine este iodul legat organic realizat de hormonii tiroidieni circulanți. Concentrația plasmatică a iodului anorganic = 1μ g/dl.

Principalii cationi plasmatici sînt Na^+, K^+, Ca^{++}, Mg^{++}, iar principalii anioni sînt Cl^-, HCO_3^-, HPO_4^-, $H_2PO_4^-$.

Importanța lor pentru homeostazie este demonstrată de existența mecanismelor complexe de menținere a unei concentrații plasmatice între limite constante. Oligoelementele, în ciuda concentrației plasmatice reduse (oligo = puțin), îndeplinesc roluri remarcabile (fierul, pentru funcțiile hemoglobinei, cobaltul și cuprul pentru hematopoeză, zincul în activitatea anhidrazei carbonice și în funcția secretorie a pancreasului.

ECHILIBRUL FLUIDO-COAGULANT (EFC)

Procesul fiziologic de oprire a unei hemoragii într-un vas mic sau mijlociu este denumit hemostază și exprimă una din funcțiile cardinale ale sîngelui. Pentru realizarea hemostazei sînt puse în joc inițial mecanisme vasomotorii

și trombocitare, iar, în final, are loc coagularea sîngelui care definitivează oprirea pierderii de sînge și se bazează pe formarea cheagului de fibrină. Paralel cu procesele reparatorii la nivelul leziunii vasculare, circulația normală în vas se restabilește datorită înlăturării trombusului prin mecanismul de fibrinoliză.

În condiții normale există un echilibru între mecanismele de hemostază și cele de fibrinoliză care asigură fluiditatea sîngelui circulant. Acest echilibru fluido-coagulant are o importanță fiziologică esențială așa cum demonstrează experiența clinică. Dereglările prin deficit de hemostază și exces de fibrinoliză stau la baza sindroamelor hemoragice în timp ce dereglările prin deficit de fibrinoliză și hemostază excesivă stau la baza patogeniei complexe a trombozelor vasculare.

HEMOSTAZA FIZIOLOGICĂ

Hemostaza fiziologică cuprinde următorii timpi:

a) — *hemostaza primară* — sau timpul vasculoplachetar care constă din: vasoconstricție strict localizată la teritoriul lezat și formarea unui trombus plachetar inițial;

b) — *coagularea*: formarea cheagului definitiv stabil și impermeabil de fibrină, urmată de retracția cheagului și expulzia serului.

HEMOSTAZA PRIMARĂ

Mecanismele vasomotorii care inițiază hemostaza constau dintr-o vasoconstricție localizată în jurul teritoriului vascular lezat, care reduce debitul circulator local și limitează la minimum pierderea de sînge, protejînd pe cît posibil volemia. Pentru hemoragiile foarte mici acest mecanism poate fi în întregime responsabil de oprirea sîngerării. Teritoriul vasomotor activ este reprezentat de musculatura netedă a metaarteriolei și de sfincterul precapilar.

Rolul trombocitelor în hemostaza primară este esențial. În prezența unei leziuni vasculare trombocitele urmează o secvență de transformări care constau în: adeziune, agregare, eliberare de factori hemostatici și formarea trombusului trombocitar.

Adeziunea trombocitelor la peretele vascular lezat se realizează datorită contactului cu colagenul membranei bazale vasculare, denudat prin distrugerea endoteliului. Mecanismul adeziunii, încă ipotetic, presupune atît factori fizici (atracție electrostatică trombocit-colagen) cît și factori chimici (formarea unui complex enzimă-substrat între glicoziltransferaza membranei trombocitare și reziduurile hidrocarbonate ale colagenului). Fenomenul nu necesită prezența Ca^{++}, dar necesită prezența unei proteine plasmatice cu greutate moleculară mare, factorul Willebrand.

Deficitul (transmis genetic) factorului Willebrand determină maladia Willebrand caracterizată prin defect de adezivitate trombocitară și corectabilă prin administrare de plasmă proaspătă normală.

Mecanismul adeziunii nu intervine numai în hemoragii; el are un rol protector permanent asupra peretelui vascular, căci orice descuamare endotelială superficială este rapid acoperită de plăcuțe, ceea ce permite regenerarea elementelor celulare distruse și evitarea hemoragiei. În trombocitopenii,

peretele vascular devine mult mai fragil, astfel încît o traumă minoră permite extravazări de sînge care la nivelul pielei realizează aspectul de „peteșii" hemoragice. Rezultă de aici importanța practică a testelor de fragilitate vasculară și a numărării trombocitelor în aprecierea hemostazei primare.

Adeziunea plachetară induce modificări morfo-funcționale în trombocite care suferă o transformare „disc-sferă" și ca urmare se agregă.

Agregarea trombocitară este deci rezultatul adeziunii. Principalii factori inductori ai agregării sînt : ADP, trombina, tromboxanul A_2 și scăderea concentrației intraplachetare a 3,5-cAMP.

ADP — induce agregarea în prezența Ca^{++} ionizat. Inițial, în concentrația relativ mică a ADP extracelular, se produce agregarea reversibilă. Eliberarea de ADP endogen (trombocitar) în cantități mari, ca urmare a adeziunii și agregării reversibile, determină „un al doilea val" de agregare, de această dată ireversibilă. Deci ADP endoplachetar joacă un rol de amplificator prin *feedback* pozitiv al agregării inițiale.

Trombina — are o acțiune proagregantă demonstrată. Trombina activă se formează în cursul coagulării (fază mai tardivă a hemostazei), dar, primele urme de trombină activă apar chiar în cursul hemostazei primare, ceea ce demonstrează că „stadializarea" hemostazei nu este în realitate foarte strictă ; fazele hemostazei se suprapun și coincid parțial, ceea ce are ca urmare promptitudinea reacției de oprire a unei pierderi de sînge.

Tromboxanul A_2 este un produs al metabolismului trombocitar format ca urmare a adeziunii și agregării. În urma contactului trombocitului cu colagenul se activează o fosfolipază care eliberează din fosfolipidele membranare ale trombocitului acidul arahidonic. Acidul arahidonic este rapid convertit în endoperoxizi ciclici sub acțiunea unei enzime specifice trombocitare — ciclooxigenaza. Endoperoxizii ciclici (denumiți PGG_2 și PGH_2) sînt rapid convertiți în trombocit, sub acțiunea tromboxan-sintetazei în tromboxan A_2, substanță cu acțiune vasoconstrictoare și proagregantă. (Inhibarea ciclooxigenazei de către aspirină sau indometacin explică acțiunea antiagregantă a acestor droguri).

Sistemul adenilciclază — 3,5-cAMP identificat la nivelul membranei trombocitare este corelat cu agregarea în sensul că scăderea 3,5-cAMP trombocitar stimulează agregarea.

Eliberarea de factori hemostatici — începe încă în cursul etapelor de adeziune și agregare fiind o consecință a modificărilor de formă, volum și vîscozitate plachetară (agregarea ireversibilă mai poartă numele de „metamorfoză vîscoasă"). Așa cum s-a precizat, trombocitul este capabil să elibereze o serie de factori dintre care unii sînt produși specifici trombocitari, alți factori ai coagulării sau amine vasoactive adsorbite la nivelul membranei sale. Dintre factorii trombocitari specifici, cei mai importanți sînt factorul 3 (FP_3) și factorul 4. Factorul 3 este un fosfolipid care nu se secretă ; el aparține lipoproteinelor membranei trombocitare și realizează cu factorii plasmatici ai coagulării în prezența Ca^{++} un complex enzimatic necesar activării protrombinei. În timpul metamorfozei vîscoase factorul 3 membranar este „expus" datorită demascării unor receptori specifici.

Factorul 4 este un mucopolizaharid cu acțiune neutralizantă asupra heparinei ; eliberarea de factor 4 înlătură deci acțiunea mecanismului anticoagulant fiziologic.

Formarea trombusului alb trombocitar încheie hemostaza primară realizînd un cheag cu proprietăți hemostatice provizorii care urmează a se transforma în trombusul definitiv de fibrină ce înglobează în rețeaua sa elementele figurate ale sîngelui (trombus roșu).

COAGULAREA

Esența coagulării este transformarea fibrinogenului solubil în fibrină, polimer insolubil, sub acțiunea enzimatică a trombinei active provenită din protrombina circulantă inactivă. Fazele coagulării rămîn în esență cele stabilite clasic de Morawitz :

1. formarea complexului activator al protrombinei (complex tromboplastinic, protrombinază, trombokinază — în diferite nomenclaturi) ;
2. activarea protrombinei (sub acțiunea complexului activator generat în prima fază) cu formare de trombină activă ;
3. transformarea fibrinogenului în fibrină.

Coagularea decurge conform unei dinamici „în cascadă", fiecare etapă a procesului generînd un produs cu activitate enzimatică absolut obligatorie pentru desfășurarea etapei următoare.

Factorii coagulării

În procesul de coagulare intervin cel puțin XIII factori (numerotați de la I la XIII conform nomenclaturii internaționale) precum și o serie de factori nenumerotați, mai recent descoperiți.

Factorul I — este fibrinogenul, o glicoproteină cu greutate moleculară 340 000, cu structură de dimer, ale cărui jumătăți sînt legate prin punți disulfidice. Fiecare monomer este alcătuit la rîndul său din 3 lanțuri polipeptidice : A (α) B (β) și γ legate tot prin legături disulfidice (fig. 1.28). Sintetizat în ficat, circulă în plasmă (200—400 mg/100 ml) și funcționează ca substrat specific al trombinei.

Factorul II — este protrombina, protează inactivă sintetizată în ficat, în prezența obligatorie a vitaminei K (sinteza factorilor VII, IX și X este de asemenea dependentă de vitamina K). Este o α_2 glicoproteină cu greutate moleculară 72 000.

Factorul III — este cunoscut sub denumirea de tromboplastină tisulară, putînd fi extras din creier, rinichi, plămîn, ficat, splină, placentă, pereții vaselor mari, deci nu este un factor plasmatic. Participă la prima etapă a coagulării. Este o lipoproteină care activează factorul VII. Factorul III este alcătuit dintr-o componentă protidică și un fosfolipid.

Factorul IV — este calciul ionic, indispensabil tuturor etapelor coagulării. Legarea calciului plasmatic în combinații neionizabile este o metodă de conservare a sîngelui.

Factorul V — accelerina, este o proteină foarte labilă, de origine hepatică, fără activitate proteazică ; stimulează activitatea proteazică a factorului Xa, ducînd la accelerarea transformării protrombinei în trombină. Este activat de trombină și inactivat de proteina C.

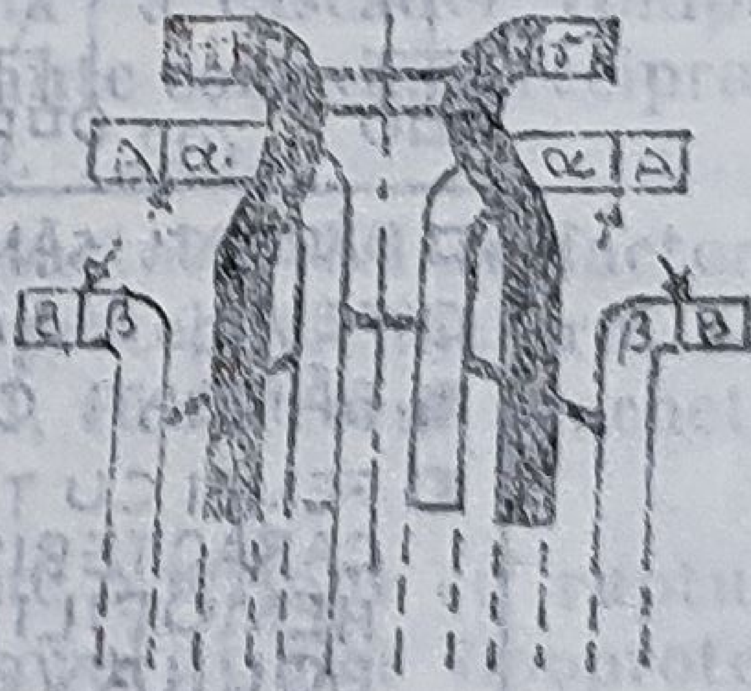


Fig. 1.28 — Structura moleculei de fibrinogen (după Blomback, din Cucuianu).

Factorul VI — este proaccelerina (precursorul accelerinei). Actualmente este exclus din nomenclatura factorilor coagulării.

Factorul VII — este convertina. Activarea convertinei se realizează atunci cînd sîngele extravazat ajunge în contact cu țesutul perivascular, deci cu factorul tisular tromboplastinic.

Factorul VIII — este globulina antihemofilică A, alcătuită din mai multe subunități distincte (factorul Willebrand ar putea fi una din aceste subunități) sintetizată în ficat, splină, rinichi, țesutul limfoid; este prezentă doar în plasma proaspătă. Intervine în activarea factorului X. În lipsa factorului VIII activarea factorului X este posibilă dar decurge de 1 000 de ori mai lent. Lipsa factorului VIII, transmisă genetic, determină hemofilia A, boală caracterizată printr-o prelungire substanțială a timpului de coagulare și deci prin hemoragii foarte greu de stăpînit (fig. 1.29).

Factorul IX (globulina antihemofilică B sau factorul Christmas) — este o glicoproteină de origine hepatică prezentă în plasmă sub forma inactivă. Factorul IXa (activat) intervine ca protează în prima etapă a coagulării. Hemofilia B este o anomalie genetică exprimată prin deficit de factor IX, asemănătoare clinic cu hemofilia A, dar cu incidență mai rară și forme mai puțin severe. Este activat de factorul XIa.

Factorul X (factorul Stuart-Prower) — este o glicoproteină de origine hepatică (sinteza dependentă de vit. K). În prima fază a coagulării factorul X este activat prin proteoliză limitată în două sisteme: unul inițiat intravascular, de activarea factorului XII (sistem intrinsec), altul inițiat extravascular în prezența factorului III tisular (sistem extrinsec). Factorul Xa este o protează care intră în constituția complexului activator al protrombinei.

Factorul XI — este globulina antihemofilică C (factorul Rosenthal). Este o glicoproteină a cărei absență transmisă genetic determină hemofilia C cu manifestări asemănătoare cu formele ușoare ale hemofiliei A (rol în prima etapă a coagulării, sistemul intrinsec).

Factorul XII — este factorul Hageman — „de contact". Este o proteină plasmatică fără grupări glucidice; nu este produsă în ficat și nu este activată

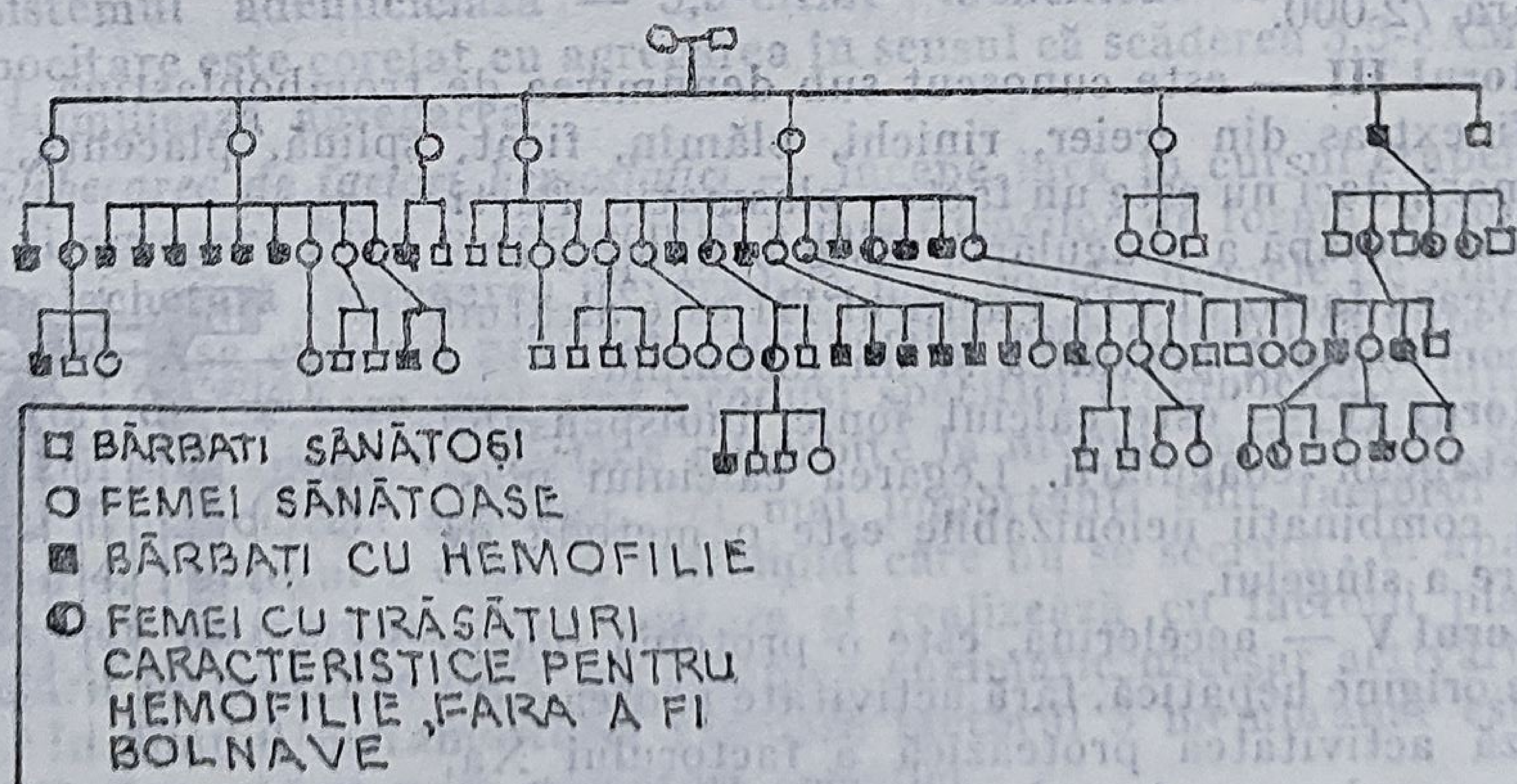


Fig. 1.29 — Transmiterea ereditară a hemofiliei (după Fulton).

prin proteoliză. Este activat la contactul cu suprafețele rugoase (colagenul membranei bazale *in vivo* sau sticla nesiliconată *in vitro*).

Factorul XIII — este factorul stabilizator al fibrinei (FSF). Este un polipeptid produs de ficat dar și de alte țesuturi (miocard, placentă, splină, rinichi, suprarenale) și de trombocite. Este activat de trombină. Consolidează cheagul de fibrină inițial instabil.

Alți factori ai coagulării încă nenumerotați sînt : proteina C, factorii Fletcher, Fitzgerald și Passovoy.

Proteina C este o protează de origine hepatică, dependentă de vitamina K și activată de trombină. Inactivează prin proteoliză factorii V și VIII închizînd astfel o buclă de *feedback* negativ în controlul coagulării.

Factorul Fitzgerald este identic cu kininogenul plasmatic (*high molecular weight kininogen* — HMWKG), care, sub acțiunea proteolitică a kalikreinei, formează kinine cu acțiune vasoactivă și leucotactică (exemplu, bradikinina). În sistemul intrinsec al coagulării HMWKG este cofactor în activarea factorului XI de către factorul XIIa.

Factorul Fletcher este de fapt prekalikreina activată proteolitic în kalikreină de către factorul XIIa. La rîndul ei kalikreina stimulează (*feedback* pozitiv) activarea factorului XII.

Factorul Passovoy este mai puțin studiat ca structură și mecanism de acțiune ; se pare că stimulează etapa „de contact" în inițierea coagulării în sistemul intrinsec.

Modul de acțiune al factorilor coagulării nu este identic. Unii acționează ca proteaze determinînd proteoliza limitată a substratului (factorii II, VII, IX, X activi), alții facilitează acțiunea proteazelor fără a avea ei înșiși activitate enzimatică, motiv pentru care sînt considerați cofactori ai coagulării (factorii V și VIII și HMWKG).

Dinamica procesului de coagulare

1. *Formarea complexului activator al protrombinei* este un proces ce poate fi inițiat în două sisteme : sistemul *intrinsec* și sistemul *extrinsec* care diferă între ele prin modalitatea de declanșare, dar nu prin rezultatul final.

Inițierea coagulării în sistemul intrinsec presupune o leziune endotelială (fără ruptură vasculară totală). Contactul cu colagenul peretelui vascular activează factorul XII. Factorul XIIa (de „contact") declanșează o cascadă de reacții care vor avea ca rezultat activarea factorului X.

Factorul XII este activat și de kalikreină și plasmină ; la rîndul său, factorul XIIa activează prekalikreina și calea „alternă" a cascadei complementului. La acest nivel se realizează deci importante conexiuni reciproce între coagulare, fibrinoliză și reacția inflamatorie (fig. 1.30).

Factorul XIIa activează prin proteoliză parțială factorul XI (cofactorul este HMWKG). Factorul XIa, la rîndul său, activează proteolitic factorul IX. Factorul IXa formează apoi împreună cu factorul VIII, cu factorul plachetar 3(FP_3) și Ca^{++} un complex activator al factorului X.

Inițierea coagulării în sistemul extrinsec presupune o leziune cu ruptură vasculară și extravazarea sîngelui. În contact cu factorul tisular lipoproteic (factorul III — tromboplastina tisulară), factorul VII este activat ; factorul tisular nu are acțiune proteazică ; el formează un complex cu factorul VII, mărind activitatea proteazică a acestuia. Complexul Ca^{++} — factor tisular —

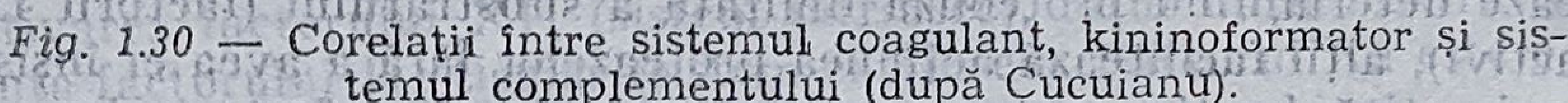


Fig. 1.30 — Corelații între sistemul coagulant, kininoformator și sistemul complementului (după Cucuianu).

factor VII acționează proteolitic asupra factorului X, activîndu-l. Rezultă că generarea sistemului activator al protrombinei pe cele 2 căi (extrinsecă și intrinsecă) ajunge la un punct de convergență (formarea factorului Xa). Urmează apoi formarea unui complex alcătuit din : factorul Xa + factorul V + Ca^{++} + fosfolipid (FP_3). Acest complex este activatorul protrombinei necesar următoarei etape (fig. 1.31).

Prima etapă a coagulării este și cea mai complexă și cu durata cea mai lungă (5—6 min.).

2. *Generarea trombinei* se realizează rapid, prin proteoliza limitată a protrombinei sub acțiunea complexului activator generat în prima etapă. Trombina este o protează (G.M. — 38 000) care determină transformarea fibrinogenului în fibrină (rol principal).

Trombina mai activează factorii V, VIII, XIII și proteina C ; stimulează agregarea plachetară precum și calea „alternă" a activării complementului.

Durata acestei faze este scurtă (12—14 sec.).

3. *Formarea fibrinei* se realizează sub acțiunea proteolitică a trombinei ; din molecula de fibrinogen se desprind două fibrinopeptide A și două B ; rezultă astfel monomerul de fibrină care polimerizează spontan realizînd rețeaua tridimensională de fibrină (cheagul sau coagulul). Fibrina, inițial instabilă, este consolidată de factorul XIIIa (activat de trombină) prin formarea unor legături covalente de tip glutamil-lizină între monomerii lizinei. Această ultimă etapă se desfășoară în cîteva secunde.

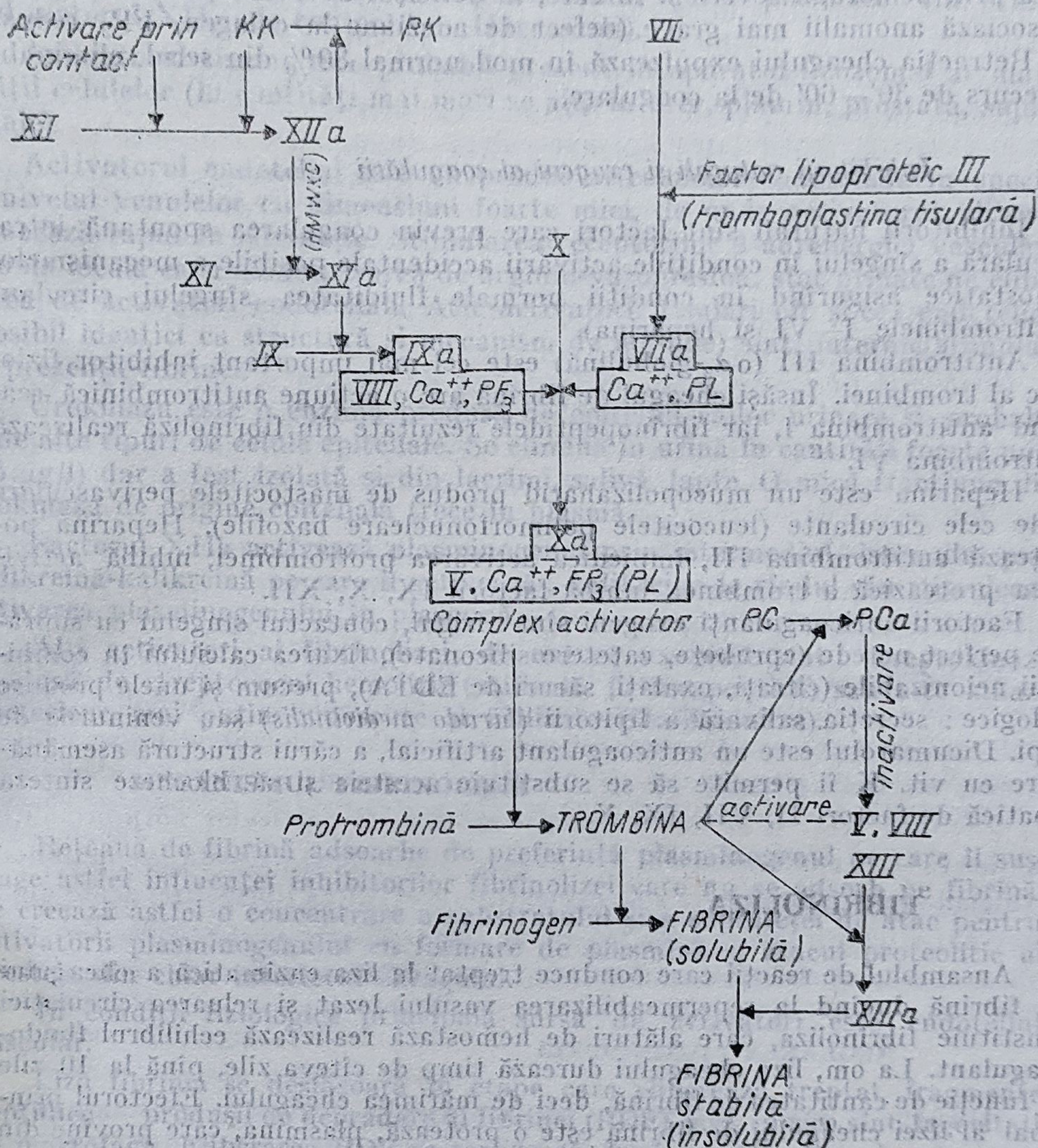


Fig. 1.31 — Schema coagulării.

Retracția cheagului

Hemostaza se încheie cu procesul de retracție a cheagului de fibrină care păstrează în ochiurile sale elementele figurate expulzînd serul (plasma lipsită de fibrinogen și de unii factori plasmatici ai coagulării). În ser rămîn prezenți factorii VII, IX, XI, XII și mai puțin de 5% din protrombină. Retracția cheagului se realizează datorită interacțiunii dintre trombocite și rețeaua de fibrină și se efectuează prin pseudopode emise de trombocit a căror contracție este determinată de trombostenină, proteină contractilă de tip actomiozinic sintetizată de trombocit și nesecretată.

Trombostenina este absentă în trombostenia Glanzmann, boală caracterizată prin hemoragii severe și în care, la deficitul de retracție a cheagului, se asociază anomalii mai grave (defect de adeziune la colagen, FP_3 redus).

Retracția cheagului expulzează în mod normal 80% din serul eliminabil în decurs de 30′—60′ de la coagulare.

Inhibitorii naturali și exogeni ai coagulării

Inhibitorii naturali sînt factori care previn coagularea spontană intravasculară a sîngelui în condițiile activării accidentale posibile a mecanismelor hemostatice asigurînd în condiții normale fluiditatea sîngelui circulant (antitrombinele I—VI și heparina).

Antitrombina III (o α_2-globulină) este cel mai important inhibitor fiziologic al trombinei. Însăși cheagul de fibrină are o acțiune antitrombinică realizînd antitrombina I, iar fibrinopeptidele rezultate din fibrinoliză realizează antitrombina VI.

Heparina este un mucopolizaharid produs de mastocitele perivasculare și de cele circulante (leucocitele polimorfonucleare bazofile). Heparina potențează antitrombina III, împiedică activarea protrombinei, inhibă activitatea proteazică a trombinei, inhibă factorii IX, X, XII.

Factorii anticoagulanți exogeni sînt : frigul, contactul sîngelui cu suprafețe perfect netede (eprubete, catetere siliconate), fixarea calciului în combinații neionizabile (citrați, oxalați, săruri de EDTA), precum și unele produse biologice : secreția salivară a lipitorii (*hirudo medicinalis*) sau veninurile de șerpi. Dicumarolul este un anticoagulant artificial, a cărui structură asemănătoare cu vit. K îi permite să se substituie acesteia și să blocheze sinteza hepatică de factori II, VII, IX, X.

FIBRINOLIZA

Ansamblul de reacții care conduce treptat la liza enzimatică a cheagului de fibrină ducînd la repermeabilizarea vasului lezat și reluarea circulației constituie fibrinoliza, care alături de hemostază realizează echilibrul fluidocoagulant. La om, liza cheagului durează timp de cîteva zile, pînă la 10 zile în funcție de cantitatea de fibrină, deci de mărimea cheagului. Efectorul principal al lizei cheagului de fibrină este o protează, plasmina, care provine din activarea unui precursor circulant inactiv — plasminogenul.

Plasminogenul este o proteină cu greutatea moleculară 92 000 care este sintetizat de hepatocit, circulă în plasmă într-o concentrație de 15 mg/dl și are o semiviață de 2—3 zile.

Plasmina rezultă din plasminogen prin proteoliză sub acțiunea unor activatori asupra moleculei de plasminogen, care acționează prin proteoliză parțială. Are greutatea moleculară 83 000 și o specificitate de substrat destul de largă. Plasmina poate liza nu numai fibrina (pentru care are o afinitate maximală) ci și alte proteine plasmatice ca de exemplu factorii V și VIII și fibrinogenul. În mod obișnuit activitatea plasminei este limitată de diferite categorii de inhibitori ai fibrinolizei.

Activatorii plasminogenului provin din surse diferite tisulare și plasmatice care realizează două sisteme de activare : unul extrinsec și altul intrinsec.

Sistemul extrinsec este asigurat de activatorul tisular, endotelial și de urokinază. Sistemul intrinsec presupune numai factori plasmatici (în primul rînd factorul XII, „de contact" — Hagemann).

Activatorul tisular este probabil prezent în aparatul lizozomal al majorității celulelor (în cantități mai mari se află în uter, plămîn, prostată, suprarenale).

Activatorul endotelial este un produs al celulelor endoteliale în special la nivelul venulelor cu dimensiuni foarte mici, de unde activatorul eliberat difuzează rapid în circulație. Stimularea receptorilor β adrenergici vasculari, anoxia locală ca și administrarea de arginin-vasopresină, sînt urmate de eliberarea de activatori endoteliali. Atît activatorii tisulari cît și cei endoteliali (posibil identici ca structură și mecanism de acțiune) sînt puternic stimulați în prezența fibrinei.

Urokinaza este o enzimă produsă de epiteliul căilor urinare și probabil și de alte tipuri de celule epiteliale. Se elimină în urină în cantități foarte mici (25 μg/l) dar a fost izolată și din lacrimi, salivă, lapte. O mică fracțiune din urokinaza de origine epitelială trece în plasmă.

Factorul XIIa activează plasminogenul prin intermediul sistemului prekalikreină-kalikreină pe care îl activează ; kalikreina la rîndul său stimulează activarea plasminogenului în plasmină.

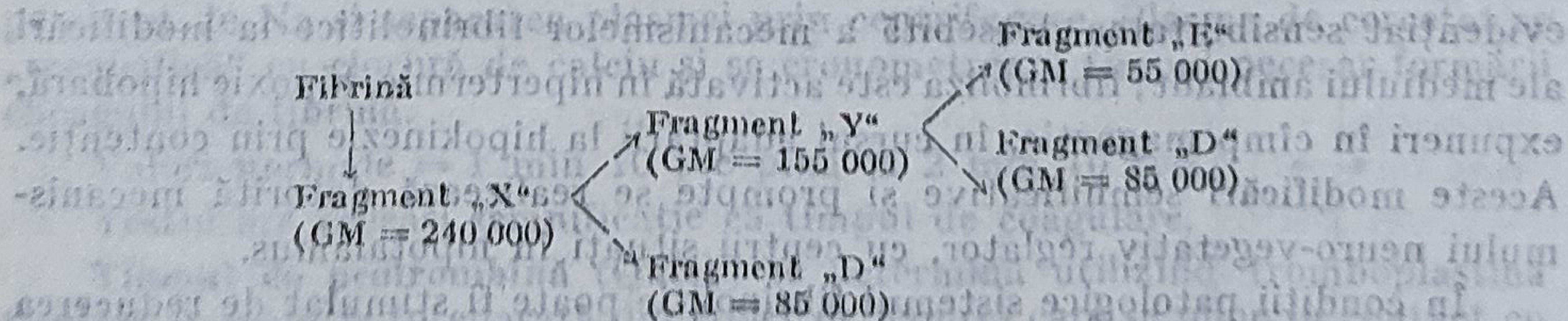
Alți activatori ai fibrinolizei, de natură exogenă sînt : streptokinaza produsă de streptococul hemolitic (utilizată în terapeutică) sau alte kinaze bacteriene mai puțin cunoscute și utilizate (stafilokinaza).

MECANISMUL FIBRINOLIZEI

Rețeaua de fibrină adsoarbe de preferință plasminogenul pe care îl sustrage astfel influenței inhibitorilor fibrinolizei care nu se adsorb pe fibrină. Se creează astfel o concentrare a substratului și a suprafeței de atac pentru activatorii plasminogenului cu formare de plasmină și atacul proteolitic al acesteia din chiar interiorul cheagului.

În condiții fiziologice principala sursă de activatori este endoteliul vascular.

Liza fibrinei se desfășoară în etape care eliberează treptat fragmente peptidice — produșii de degradare ai fibrinei (PDF) care, *in vivo* sînt fagocitați de macrofage. Eliberarea PDF se realizează după următoarea schemă generală :



O parte din PDF au acțiune inhibitoare asupra hemostazei fie prin efectul lor antiagregant asupra trombocitelor, fie prin inhibiția formării fibrinei (antitrombina VI).

Dacă în condiții fiziologice activitatea sistemului fibrinolitic este focalizată asupra fibrinei, în condiții patologice (caracterizate prin distrucții celulare masive), eliberarea unor cantități mari de activatori poate duce la liza oricărui alt substrat posibil al plasminei (fibrinogenul, factorii V și VIII) precum și la formarea de PDF cu acțiune antihemostatică ceea ce duce la hemoragii grave. În unele situații hiperfibrinoliza se instalează ca ripostă la o coagulare excesivă (coagularea intravasculară diseminată din șocul toxicoseptic). În aceste cazuri sindromul hemoragic este consecința epuizării factorilor coagulării în cursul formării microtrombilor intravasculari diseminați la care se adaugă activarea posibilă a fibrinolizei și efectele antihemostatice ale PDF.

Pe de altă parte, deficitul patologic al sistemului fibrinolitic este implicat în patogenia trombozelor.

Inhibitorii fibrinolizei sînt antiproteaze de natură glicoproteică fără o strictă specificitate de substrat (inhibă sistemul fibrinolitic dar și proteaze ale sistemului coagulant, ale sistemului kininoformator sau ale sistemului complementului). După modul de acțiune ei sînt clasificați în : inhibitori ai plasminei și inhibitori ai activatorilor plasminogenului.

Inhibitorii plasminei sînt : α_2 antiplasmina, α_1 antitripsina, α_2 macroglobulina, inactivatorul fracțiunii C_1 a complementului, antitrombina III (denumirea lor este dată de proteaza pe care o inhibă preferențial).

Inhibitorii activatorilor plasminogenului (testați prin acțiunea inhibitorie asupra urokinazei) sînt mai ales de origine tisulară, ca de pildă inhibitorul produs de placentă care, eliberat în sîngele circulant al organismului matern, încetinește fibrinoliza în ultimul trimestru de sarcină.

Factorul XIII (FSF) al coagulării are un rol particular antifibrinolitic (inhibarea lui experimentală accelerează fibrinoliza). Există și inhibitori artificiali ai fibrinolizei care sînt utilizați în prevenirea fibrinolizei acute după intervenții chirurgicale laborioase sau traumatisme obstetricale. Cel mai cunoscut este acidul epsilon-amino-caproic (EACA).

REGLAREA FIBRINOLIZEI

Observații mai vechi și experiența clinică au sugerat existența unor centri nervoși diencefalici (hipotalamici) ai reglării fibrinolizei. Cercetări efectuate pe parcursul a peste 25 de ani (Benetato și colab., Groza și colab.) au evidențiat sensibilitatea deosebită a mecanismelor fibrinolitice la modificări ale mediului ambiant; fibrinoliza este activată în hipertermie, hipoxie hipobară, expuneri în cîmp magnetic, în cursul adaptării la hipokinezie prin contenție. Aceste modificări semnificative și prompte se realizează datorită mecanismului neuro-vegetativ reglator, cu centrii situați în hipotalamus.

În condiții patologice sistemul fibrinolitic poate fi stimulat de reducerea aportului de O_2 la nivelul țesuturilor (anoxia) sau de activarea unor mecanisme ale reacției de apărare (fracțiuni active ale complementului IgM, proteaze secretate de polimorfonucleare, activarea sistemului kininoformator).

TESTE ELEMENTARE DE EXPLORARE A HEMOSTAZEI ȘI FIBRINOLIZEI

Timpul de strîngere (metoda Duke). Se determină cu un vaccinostil, o incizie mică în lobul urechii, dezinfectat cu alcool (2—3 mm adîncime). Scurgerea sîngelui se cronometrează, tamponînd din 30 în 30 de secunde mica tăietură cu o hîrtie de filtru. Cînd hîrtia nu se mai pătează se oprește cronometrul.

Valori normale — 2—4 minute.

Explorează hemostaza primară (se alungește în trombocitopenii).

Testul „fragilității" capilare (Rumpell-Leed) se realizează cu manșeta tensiometrului o stază venoasă menținînd timp de 10 minute presiunea din manșon la valori între TA max, și TA min. Normal, în teritoriul cutanat situat mai jos de manșon nu apar peteșii (hemoragii mici punctiforme, subcutanate). Dacă apar mai mult de 5 peteșii testul se pozitivează și este cu atît mai intens pozitiv cu cît numărul peteșiilor crește.

Testul explorează hemostaza primară (este pozitiv în trombocitopenii) dar se poate pozitiva și în alte afecțiuni care influențează calitatea peretelui vascular și condițiile hemodinamice locale.

Numărul de trombocite. După recoltarea sîngelui în condiții speciale, se numără într-o cameră de numărat elementele figurate.

Valori normale : 200 000—400 000/mm³ sînge. Au rol în toate etapele hemostazei, în primul rînd în hemostaza primară.

Trombocitopenia determină sindroame hemoragice (ca de pildă purpura trombocitopenică idiopatică — boala Werlhoff). Există și sindroame hemoragice cu trombocite normale (numeric) dar deficitare funcțional (trombastenia Glanzmann).

Timpul de coagulare (metoda Lee-White).

Se extrag prin puncție venoasă 1—2 ml de sînge care se repartizează în două eprubete curate pe baie de apă la 37°. Se verifică din minut în minut, cronometrînd, timpul necesar formării cheagului înclinînd eprubeta la 45° (cînd sîngele este complet coagulat eprubeta poate fi complet întoarsă fără ca sîngele să curgă).

Valori normale = 8—10 minute.

Explorează global coagularea.

Este mult prelungit (20—60 minute) în hemofilii.

Timpul de recalcifiere (Howell) se determină după recoltarea sîngelui pe citrat de Na și separarea plasmei prin centrifugare. Plasma de cercetat se „recalcifică" cu clorură de calciu și se cronometrează timpul necesar formării cheagului de fibrină.

Valori normale = 1 min 10 sec pînă la 2 min 10 sec.

Testul are aceeași semnificație ca timpul de coagulare.

Timpul de protrombină (Quick) se determină utilizînd tromboplastină tisulară în emulsie (preparată din creier de iepure) care se pune în contact cu cantități egale de plasmă și clorură de calciu. Plasma normală în contact cu tromboplastina tisulară, în prezența Ca^{++} coagulează rapid.

Valori normale — 12—14 secunde.

Explorează etapa a doua și a treia a coagulării.

Este prelungită în hipoprotrombinemii (insuficiență hepatică, deficit de vitamina K) în hipofibrinogenemii, după tratamentul cu anticoagulante sau în condițiile creșterii anormale a activității antitrombinelor.

Dozarea fibrinogenului se poate face prin metoda ponderală (transformare în fibrină în prezența trombinei, uscare și cîntărire) sau după separarea prin electroforeză.

Valori normale — 200—400 mg% ml plasmă.

Fibrinogenul plasmatic scade în afecțiuni hepatice grave, în hipofibrinogenemia congenitală și în hiperfibrinoliză.

Timpul de liză al euglobulinelor (von Kaulla). Fracțiunea euglobulinică din plasma de cercetat (care conține fibrinogen, plasminogen și activatori) este separată prin precipitare, apoi redizolvată, recalcificată și pusă pe baie de apă la 37°C. Cheagul de fibrină se formează rapid (1,5—2 minute) și apoi se cronometrează durata lizei verificînd din 15 în 15 minute.

Valori normale — 60 minute.

Explorează global fibrinoliza.

Stimularea fibrinolizei duce la scurtarea timpului de liză.

Trombelastografia — metodă globală de explorare a hemostazei. Principiul metodei aparține lui Hartert. Tromboblastograful este format dintr-o cuvă cilindrică de oțel inoxidabil în care se pune sîngele de cercetat. Un alt cilindru din același material, cufundat în cuvă este suspendat pe un fir de torsiune pe care se află o oglindă ce reflectă o rază de lumină pe o hîrtie fotografică ce se derulează cu viteză constantă (2 mm/min.). Se imprimă cilindrului cu sînge mișcări de rotație periodice care nu antrenează cilindrul central cît timp sîngele este lichid, deci spotul luminos nu se modifică. Pe măsură ce sîngele se coagulează cilindrul central este antrenat cu fiecare mișcare iar spotul luminos se deplasează concomitent înscriind treptat o curbă cu aspect general de diapazon (fig. 1.32), pe care pot fi calculați următorii parametri:

1. *Timpul de reacție* — r. Începe în momentul umplerii cuvei cu sînge și se termină în momentul în care s-a realizat o distanțare de 1 mm între cele două brațe ale curbei. Exporlează durata formării tromboplastinei intrinseci.

Normal r = 7 min.

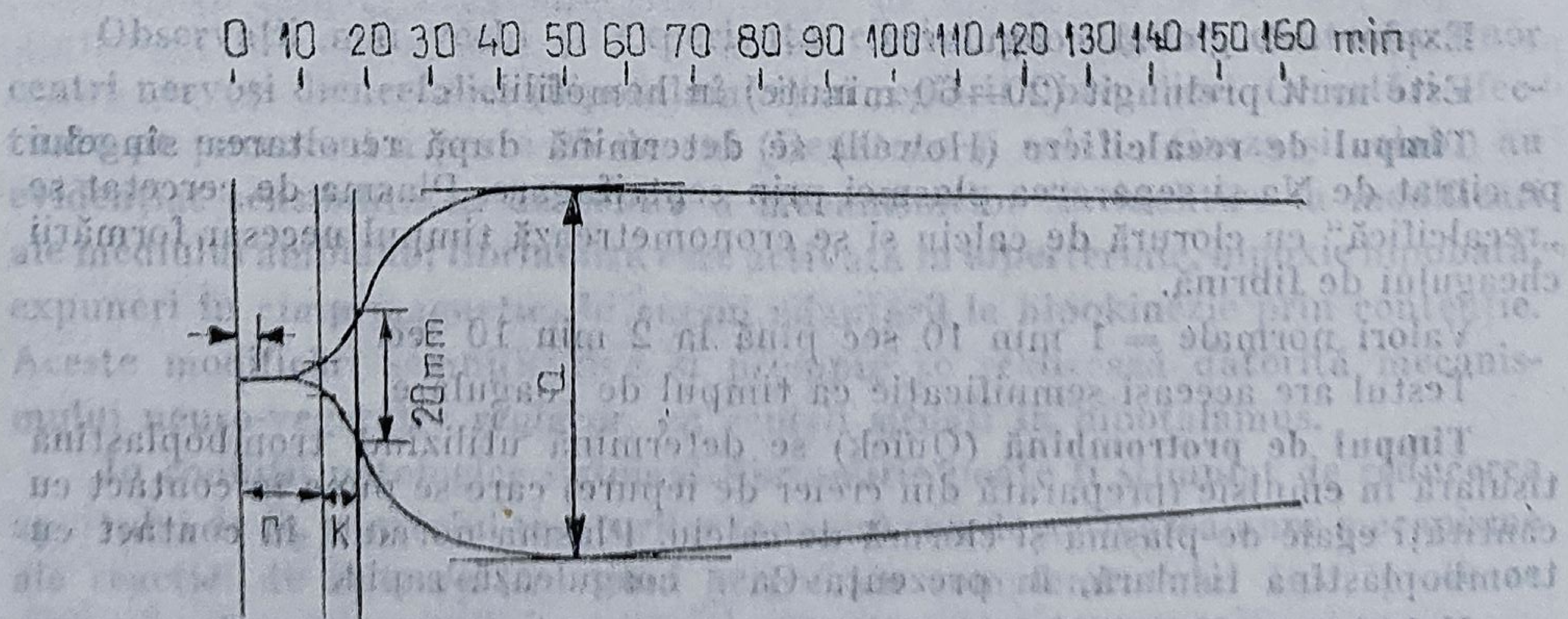


Fig. 1.32 — Trombelastograma.

2. *Viteza de coagulare* K — se măsoară de la sfîrşitul timpului r pînă în momentul distanţării de 20 mm între cele două braţe ale curbei.

Reflectă timpul necesar transformării fibrinogenului în fibrină şi este dependent de cantitatea de trombină activă.

Valori normale : K = 5 min 45 sec.

3. *Elasticitatea maximală* — E max. — se obţine prin măsurarea distanţei a (maxime) între braţele curbei

$$E\ max. = \frac{100\ a}{100-a}$$

Valoarea normală a raportului este 113.

Această constantă depinde de rezistenţa la deformare a cheagului (în primul rînd dependent de fibrinogen şi trombocite).

GRUPELE SANGUINE

Hematiile (celule anucleate) sînt lipsite de antigene HLA, dar prezintă alţi determinanţi antigenici localizaţi în membrană, foarte numeroşi, transmişi genetic şi caracteristici fiecărui individ. Existenţa antigenelor eritrocitare diferite explică rezultatele imprevizibile, fie spectaculoase, fie dezastruoase ale primelor transfuzii, întrucît prezenţa unor anumite antigene pe eritrocitul transfuzat poate găsi un set de anticorpi specifici în plasma primitorului ; în acest caz se produce o reacţie antigen-anticorp cu aglutinarea hematiilor, hemoliza masivă intravasculară, şoc transfuzional şi moarte.

Din punct de vedere practic, cea mai mare importanţă o au antigenele de grup AB0 şi Rh a căror determinare este obligatorie pentru administrarea unei transfuzii.

SISTEMUL AB0

Landsteiner (1901), Janski (1907) şi Moss (1908) au descris primele „grupe sanguine", cele din sistemul AB0, împărţind subiecţii umani în patru grupe principale în funcţie de repartiţia antigenelor pe hematii şi a anticorpilor specifici în plasmă. Întrucît reacţia antigen-anticorp constă în primul rînd în aglutinare, antigenele au fost numite aglutinogene iar anticorpii — aglutinine. Aglutinogenul A are ca aglutină specifică (omologă) — aglutinina α, iar antigenul B, aglutinina β. În sîngele unui individ normal *nu coexistă niciodată aglutinogenul şi aglutinina sa omologă* (astfel aglutinarea hematiilor este exclusă).

Aceasta este „regula excluderii reciproce" observată de Landsteiner, regulă care stă la baza criteriilor compatibilităţii de grup sanguin în vederea stabilirii unei transfuzii. Principalele grupe sanguine în sistemul AB0 sînt : 0, A, B şi AB (tabelul X).

Tabelul X

Nomenclatura în sistemul AB0

Nomenclatura Landsteiner	*Nomenclatura Janski*	*Aglutinogen pe hematii*	*Aglutinine în plasmă*	
0 (zero)	I	—	α şi β	anti A anti B
A	II	A	β	(anti B)
B	III	B	α	(anti A)
AB	IV	A şi B		—

Formarea antigenelor AB0

Sinteza antigenelor pe membrana eritroblastului începe în luna a III-a de viaţă intrauterină şi pleacă de la o structură mucopolizaharidică de bază din care, sub acţiunea mai multor gene independente capabile să codifice enzime din grupa transferazelor, se obţin diferite structuri antigenice (fig. 1.33).

— Sub influenţa unei *gene H* se fixează o moleculă de fucoză într-o anumită poziţie pe substratul mucopolizaharidic de bază. Se formează substanţa antigenică H.

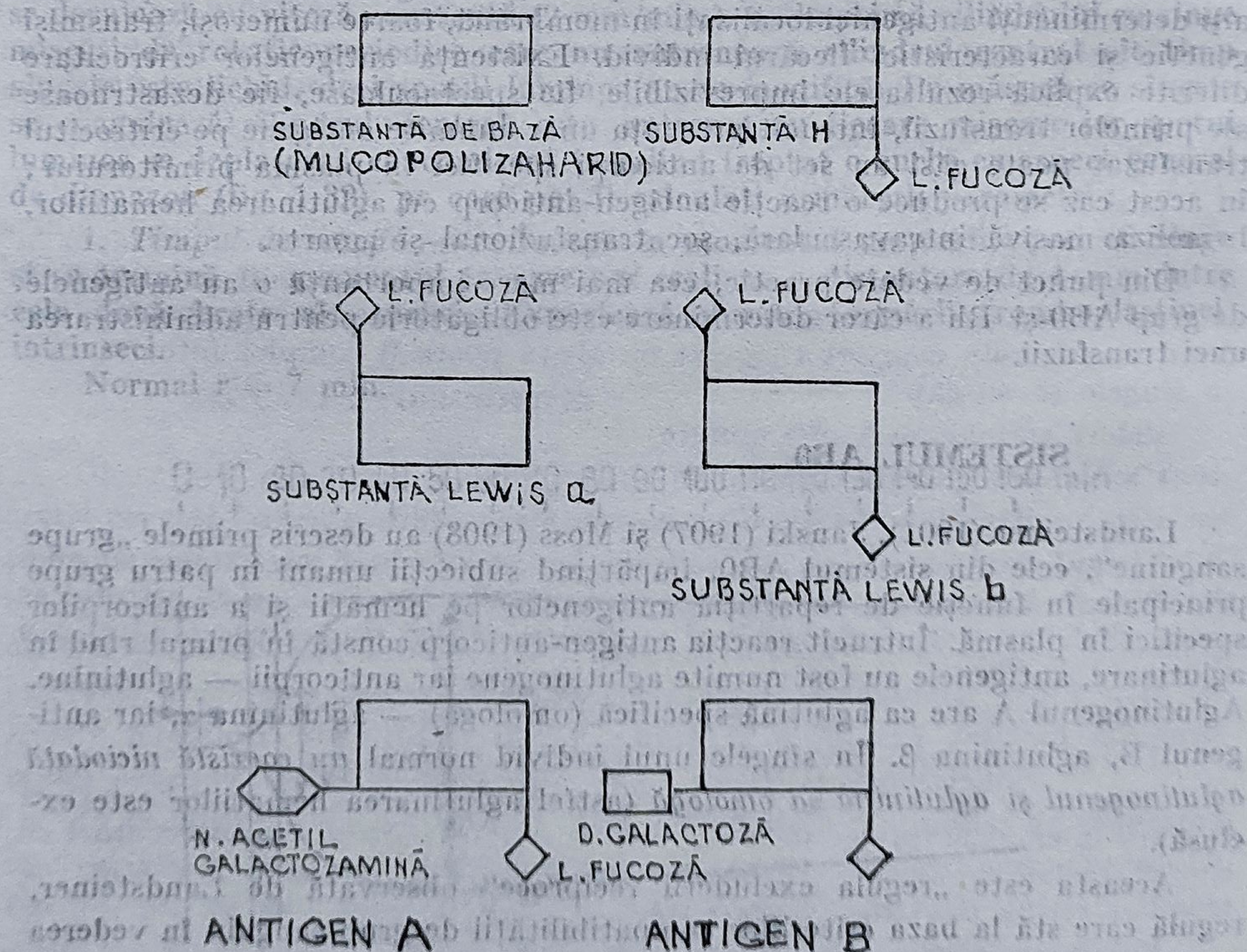


Fig. 1.33 — **Formarea antigenelor de grup A, 0, B.**

— La persoane al căror genotip cuprinde o genă A sub influenţa acestei gene, se fixează o moleculă de N-acetilgalactozamină la substanţa H, obţinîndu-se un nou antigen (A) caracteristic fenotipului A.

— La indivizii al căror genotip cuprinde o genă B, sub influenţa acesteia se fixează pe substanţa H o moleculă de D-galactoză, obţinîndu-se antigenul B.

— Sub influenţa genelor A şi B se obţin ambele substanţe antigenice corespunzătoare.

— Sub influenţa genei 0 nu se sintetizează nici o altă transferază după formarea substanţei H, care rămîne singurul antigen eritrocitar caracteristic grupului 0.

Deci, după formarea antigenului H, definitivarea caracterului antigenic de grup este coordonată de 3 gene allele : A, B şi 0 (genele allele ocupă acelaşi locus, numit „locus AB0" într-o pereche de cromozomi, unul de origine paternă, celălalt de origine maternă). Caracterul de grup sanguin este deci „allelomorf" şi rezultă din 6 combinaţii de gene (genotipuri) posibile : AA, BB, AB, A0, B0, 00. Întrucît gena 0 este nefuncţională (nu codifică nici o transferază pentru grupări glucidice) orice combinaţie de allele de tip A0 sau B0 va determina obligatoriu caracter de grup A sau respectiv B. Numai combinaţia de allele 00 poate avea ca rezultat un fenotip 0 (fenotip — grupul sanguin rezultat din genotipul corespunzător). Dacă genele allele sînt A şi B rezultă fenotipul AB.

Înlocuirea genei H cu gena silenţioasă „h" duce la imposibilitatea formării substanţei H şi deci şi a celorlalte antigene A sau B (fenotipul Bombay complet lipsit de antigene H, A sau B, care conţine în plasmă aglutinine anti-H, α şi β poate primi o transfuzie numai cu sînge de la propriul grup).

Din punctul de vedere al puterii antigenice, grupul A este neomogen : se descriu subgrupe A (mai frecvent A_1 şi A_2 şi mult mai rar subgrupele A_3, A_5, A_6, A_m, A_g, A_d, A_x). Aceste subgrupe diferă între ele prin puterea antigenică A care este maximă pentru A_1 şi din ce în ce mai redusă la celelalte subgrupe (puterea antigenică A înseamnă sensibilitatea faţă de aglutininele specifice).

Subgrupele A se datorează existenţei unor gene corespunzătoare (A_1, A_2 etc.). Gena A_1 determină transformarea aproape totală a substanţei H în antigen A_1. Gena A_2, mai puţin activă, converteşte doar o parte din antigenul H în antigen A_2 ; eritrocitele din grupul A_2 au o afinitate mai mică pentru aglutinina α şi îşi păstrează o parte din caracterul antigenic H (caracter de grup 0). Cunoşterea subgrupelor A este absolut necesară pentru determinarea corectă a grupului sanguin şi administrarea corectă a unei transfuzii.

Secreţia antigenelor AB0

Precursorul mucopolizaharidic al antigenelor H şi AB0 se află în formă hidrosolubilă în diferite secreţii (salivă, suc gastric, lapte, lacrimi). 80% din indivizi pot prelucra acest precursor şi elimină în secreţii antigenele grupei sanguine proprii. Condiţia formării antigenelor hidrosolubile şi a secreţiei lor este existenţa a două tipuri de gene allele extraeritroblastice care realizează sistemul Lewis (Le/le) şi sistemul secretor (Se/se).

Aglutininele sistemului AB0

Conform regulei excluderii reciproce în plasmă se dezvoltă de regulă aglutininele specifice pentru aglutinogenul eritrocitar absent. Imediat după naştere titrul aglutininelor α (anti A) şi β (anti B) este aproape 0. În prima lună de viaţă postnatală începe sinteza de aglutinine care devin cert detectabile la vîrsta de 6 luni. Titrul aglutininelor serice creşte pînă la vîrsta de 8—10 ani după care scade treptat ajungînd la valori minimale la vîrsta senectuţii.

Ca structură sînt γ-globuline şi sînt denumite izohemoaglutinine pentru că aglutinează eritrocitele sîngelui provenit de la aceeaşi specie (izo = acelaşi). Izolate prin imunoelectroforeză fac parte din imunoglobulinele IgM sau IgG. Majoritatea au structură de IgM şi nu traversează bariera placentară.

Determinarea grupelor sanguine în sistemul AB0

În practica transfuziilor se stabileşte de regulă grupa sanguină a primitorului pentru a alege un donator compatibil în vederea evitării aglutinării şi hemolizei. Metoda cea mai frecventă folosită este metoda Beth-Vincent-Tzank (tabelul XI) şi se bazează pe determinarea aglutinogenelor fixate pe hematiile primitorului.

Hematiile cu aglutinogenele necunoscute ale primitorului sînt puse în contact cu seruri hemotest care conţin titruri cunoscute de aglutinine α şi β. Se utilizează 3 seruri hemotest : serul A care conţine aglutinine β, serul B care conţine aglutinine α şi serul 0 care conţine aglutinine α şi β.

Tabelul XI

Determinarea grupelor sanguine cu ajutorul hemotestelor A, B şi 0

Aglutinogen de determinat	*Ser test A (aglutinina β)*	*Ser test B (aglutinina α) titru 1/128*	*Ser test 0 (aglutinina α) titru 1/512 + aglutinina β*
0	—	—	—
A	—	+	+
B	+	—	+
AB	+	+	+

+ = aglutinare
— = lipsa aglutinării

Din determinarea grupului sanguin al primitorului (tabelul XI) se poate deduce regula de bază pentru alegerea sîngelui de transfuzat : pentru transfuziile mici (sub 0,5 l sînge) se are în vedere ca aglutinogenul donatorului să nu găsească în sîngele primitorului aglutinina omoloagă. Cum grupa 0 nu are aglutinogen, poate dona sînge oricărei grupe (donator universal), dar poate primi numai de la grupa 0. Grupa AB avînd ambele aglutinogene nu poate dona sînge altui grup dar poate primi de la toate celelalte. Grupa A poate primi sînge de la A şi 0 şi poate dona grupei A şi grupei AB. Grupa B poate primi de la un donator B sau 0 şi poate dona grupei B şi grupei AB.

În principiu grupa sanguină s-ar putea determina folosind numai două hemoteste : A şi B. În practică, utilizarea hemotestului 0 este obligatorie dată fiind prezenţa subgrupelor A.

Antigenele A_2 sau A_3 cu slabă afinitate față de aglutinină pot să nu aglutineze cu hemotestul B care conține aglutinină α în titru redus (1/128). Se creează astfel premiza unei erori grave pentru că un subgrup A poate fi confundat cu un grup 0. Hemotestul 0 conține un titru mult mai mare de aglutinine α (1/512) care aglutinează chiar și aglutinogenele subgrupelor A evitînd confuzia periculoasă cu grupul 0 și permițînd astfel, administrarea corectă a transfuziilor.

Pentru transfuziile mari (peste 0,5 l sînge) regula excluderii reciproce se respectă integral și transfuzia se poate face numai cu sînge izogrup (donatorul și primitorul să aibă un grup sanguin identic).

SISTEMUL Rh

Un alt tip de antigen eritrocitar, izolat inițial la maimuța Maccacus Rhesus și apoi la om, este antigenul Rh (Levine și Statson, 1939; Landsteiner și Wiener, 1940).

Descoperirea antigenului Rh a permis înțelegerea patogeniei bolii hemolitice a nou-născutului și a contribuit la completarea regulilor compatibilității de grup sanguin.

Antigenul Rh este prezent pe membrana eritrocitară la 85% din populația europeană (indivizi Rh +) și lipsește la restul de 15% (indivizi Rh —). Eschimoșii, populația asiatică și cea de culoare, sînt în proporție de 100% Rh(+).

Antigenul Rh se sintetizează începînd cu luna a III-a a vieții intrauterine și are o putere antigenică slabă. Spre deosebire de antigenele AB0, factorul Rh nu determină existența unor aglutinine specifice preformate, obligatorii (ca aglutininele α și β). Sîngele normal al unei persoane Rh negative nu conține aglutinine anti Rh. Dar aglutinina anti Rh se poate forma, dacă o persoană Rh negativă primește globule roșii Rh pozitive prin transfuzie, hemoterapie sau în cursul travaliului la gravide. La contactul sîngelui unui primitor Rh(—) cu globule Rh (+) sistemul imun al primitorului sintetizează anticorpi (aglutinine) anti-Rh capabile să aglutineze și să hemolizeze eritrocitele purtătoare de antigen (Rh+). Acest mecanism de imunizare împotriva unor elemente figurate ce provin de la aceeași specie poartă numele de „izoimunizare" iar reacția antigen-anticorp între factorul Rh eritrocitar și aglutinina anti-Rh plasmatică poartă numele de izohemoaglutinare.

La stabilirea unei indicații de transfuzie, incompatibilitatea sub raport Rh trebuie stabilită cu aceeași precizie ca și cea sub raport AB0, ceea ce explică utilitatea determinării antigenului Rh.

Determinarea antigenului Rh se face după același principiu ca și determinarea antigenelor AB0. Prezența aglutinogenelor Rh pe hematiile unui subiect este confirmată sau infirmată cu ajutorul unui ser hemotest anti-Rh care conține un titru cunoscut de aglutinine.

Subgrupele Rh

S-a constatat că antigenul Rh provenit de la indivizii diferiți se comportă diferit față de aglutinina omologă pentru care are o afinitate variabilă. Ca și în cazul subgrupelor A, s-au descris o serie de subgrupe Rh, dintre care Rh_0

grupul D) are puterea antigenică cea mai mare, deci și importanță practică maximă (determină cel mai frecvent izoimunizarea și accidentele legate de ea). De fapt, în practica medicală se determină numai antigenul Rh_0 (D), nu și celelalte subgrupe. Există trei antigene Rh : Rh_0 (D), rh′ (C) și rh″ (E). Antigenul Rh_0 lipsește la persoanele numite Rh-negative, dar antigenele rh′ și rh″ pot fi prezente. De asemenea, în lipsa Rh_0, persoanele Rh(—) au un alt antigen eritrocitar (slab, rareori capabil de izoimunizare) numit antigen Hr (tabelul XII). Prin analogie cu sistemul Rh și în sistemul Hr există subgrupe Hr_0, Hr′, Hr″. Atît antigenele Rh cît și cele Hr creează combinații posibile de cîte 3 antigene. Antigenele Hr se notează cu litere mici : Hr_0 = d ; Hr′ = c, Hr″ = e.

Tabelul XII

Subgrupele sistemului Rh și Hr

Factorul Rh			*Nomenclatura Wiener*	*Nomenclatura Fischer-Race*	*Denumirea generală*
Rh_0	*rh′*	*rh″*			
—	—	—	rh	cde	Rh_0-negativ (15%)
—	+	—	rh′	Cde	
—	—	+	rh″	cdE	
—	+	+	rh′rh″(rhy)	CdE	
—	—	—	Rh_0	cDe	Rh_0-pozitiv (85%)
+	+	—	Rh_1	CDe	
+	—	+	Rh_2	cDE	
+	+	+	$Rh_1Rh_2(Rh_z)$	CDE	

Izoimunizarea în sistemul Rh

Deoarece aglutinina anti-Rh nu este preformată, apariția ei reprezintă un accident imunologic a cărui frecvență este în scădere datorită tehnicilor moderne de diagnostic de laborator și respectării regulilor transfuziei. Cu decenii în urmă, cînd transfuzia nu era controlată sub raport Rh izoimunizarea se producea frecvent pe această cale sau prin hemoterapie. Abandonarea acestor practici și controlul strict al transfuziei lasă astăzi o singură posibilitate de izoimunizare — prin sarcină.

Izoimunizarea prin sarcină apare la gravidele Rh(—) cu făt Rh (+). În cursul primei sarcini nu se petrece nici o reacție imună deoarece eritrocitele fetale nu trec prin filtrul placentar în sîngele mamei. În timpul travaliului, desprinderea vilozităților coriale și hemoragia consecutivă creează premisa ca o parte din hematiile fetale Rh(+) să treacă în sîngele matern. La 10—14 zile după naștere apar în plasma maternă aglutininele anti-Rh al căror „tipar“ imunologic este apoi păstrat permanent de limfocitele „cu memorie“. (Prima sarcină decurge deci absolut normal dacă mama nu a fost izoimunizată anterior prin transfuzie sau prin avort.) La următoarea sarcină (tot cu făt Rh+) mama Rh-negativă este deja izoimunizată, adică posedă aglutinine anti-Rh, care fiind anticorpi de tip IgG trec prin placentă, aglutinează și hemolizează hematiile fătului producînd boala hemolitică a fătului și a nou-născutului. Suferința fetală datorită hiperhemolizei poate avea o gravitate

variabilă de la o anemie hemolitică pînă la moartea fătului și avort spontan. Gravitatea bolii variază în funcție de reactivitatea imunologică a organismului matern.

Boala hemolitică a nou-născutului îmbracă, în ordinea progresivă a gravității, trei forme :

— *anemia cu eritroblastoză* ; cauza anemiei este hemoliza exagerată, generatoare de hipoxie tisulară care excită măduva hematogenă de unde sînt lansate în circulație eritrocitele imature (eritroblaști) ;

— *icterul nuclear* cu prognostic foarte grav se datorează unei hemolize mult mai intense, în care pe lîngă anemie severă cu eritroblastoză și hepatosplenomegalie există și distrucții celulare ireversibile în sistemul nervos (în special în corpii striați) prin hipoxie și depunere de pigmenți biliari în exces ;

— *anasarca fetoplacentară* este cea mai severă formă de boală hemolitică, incompatibilă cu viața. Anasarca (edemul generalizat) infiltrează monstruos toate țesuturile, cu grave leziuni hepatice (determinate de hemoliză) însoțite de hipoproteinemia marcată și edem.

Diagnosticul bolii hemolitice se face după semnele clinice și cu ajutorul metodelor serologice. Prezența anticorpilor anti-Rh în sîngele femeii gravide poate fi identificată prin punerea în contact a plasmei ei cu eritrocite-test Rh(+). Dacă se produce aglutinarea înseamnă că plasma de cercetat conține aglutinine anti-Rh.

Uneori anticorpii anti-Rh ai organismului matern sînt de tip incomplet, monovalent (corpi blocanți).

Determinarea anticorpilor incompleți în sîngele mamei se face prin metode serologice speciale (testul Coombs).

Tratamentul bolii hemolitice se face de obicei prin transfuzii (în formele de anemie hemolitică moderată) sau prin exsanguinotransfuzie în formele mai severe de boală hemolitică (este inutilă însă în formele în care hipoxia a produs leziuni ireversibile în SN).

Profilaxia modernă a bolii hemolitice se face la femeia Rh-neimunizată, imediat după prima naștere, prin injectarea de globulină anti-D (aglutinină anti-Rh) care aglutinează și lizează rapid hematiile Rh + pătrunse în sîngele mamei odată cu desprinderea placentei. Dacă globulina anti-D este administrată în primele 72 de ore de la naștere, atunci izoimunizarea este evitată pentru că limfocitele organismului matern nu au „șansa" de a detecta antigenul îndepărtat la timp din circulație.

ALTE GRUPE SANGUINE

Numărul mare de antigene eritrocitare creează un mozaic complex pe suprafața eritrocitelor, deci un mare număr de grupe sanguine mai puțin importante în practica transfuziilor. (Unele din aceste antigene sînt extrem de răspîndite în populație și se numesc antigene „publice"). Dintre acestea cele mai frecvente sînt antigenele M, N, S, P, Lutheran, Kell, Duffy, Kidd, Diego, Wright, Swann, Auberger, Dombrock și Xg.

În ansamblu, aceste antigene creează peste 500 miliarde de genotipuri și sînt investigate pentru studiile de genetică și de medicină legală. Pentru aceste antigene nu există anticorpi preformați iar capacitatea lor de a provoca izoimunizare este foarte slabă, astfel încît (cu excepția unor grupe foarte rare) pot fi ignorate în practica transfuziilor.

TRANSFUZIA

Problema înlocuirii masei sanguine are o mare importanță terapeutică în special în hemoragiile mari în care mecanismele hemostatice fiziologice sînt neputincioase. Întrucît prin hemoragie volemia este prima constantă hemostatică vitală amenințată, restabilirea ei este o necesitate de urgență. În lipsa sîngelui pot fi administrate soluții substituente care respectă principalele calități fizice și chimice ale plasmei (presiune osmotică, densitate, pH, vîscozitate etc.). Înlocuitorul ideal al sîngelui pierdut îl constituie însă chiar sîngele, cu condiția respectării riguroase a cîtorva reguli:

— sîngele transfuzabil să provină de la donatori perfect sănătoși, să fie conservat pe anticoagulant, la 4°C în condiții sterile;

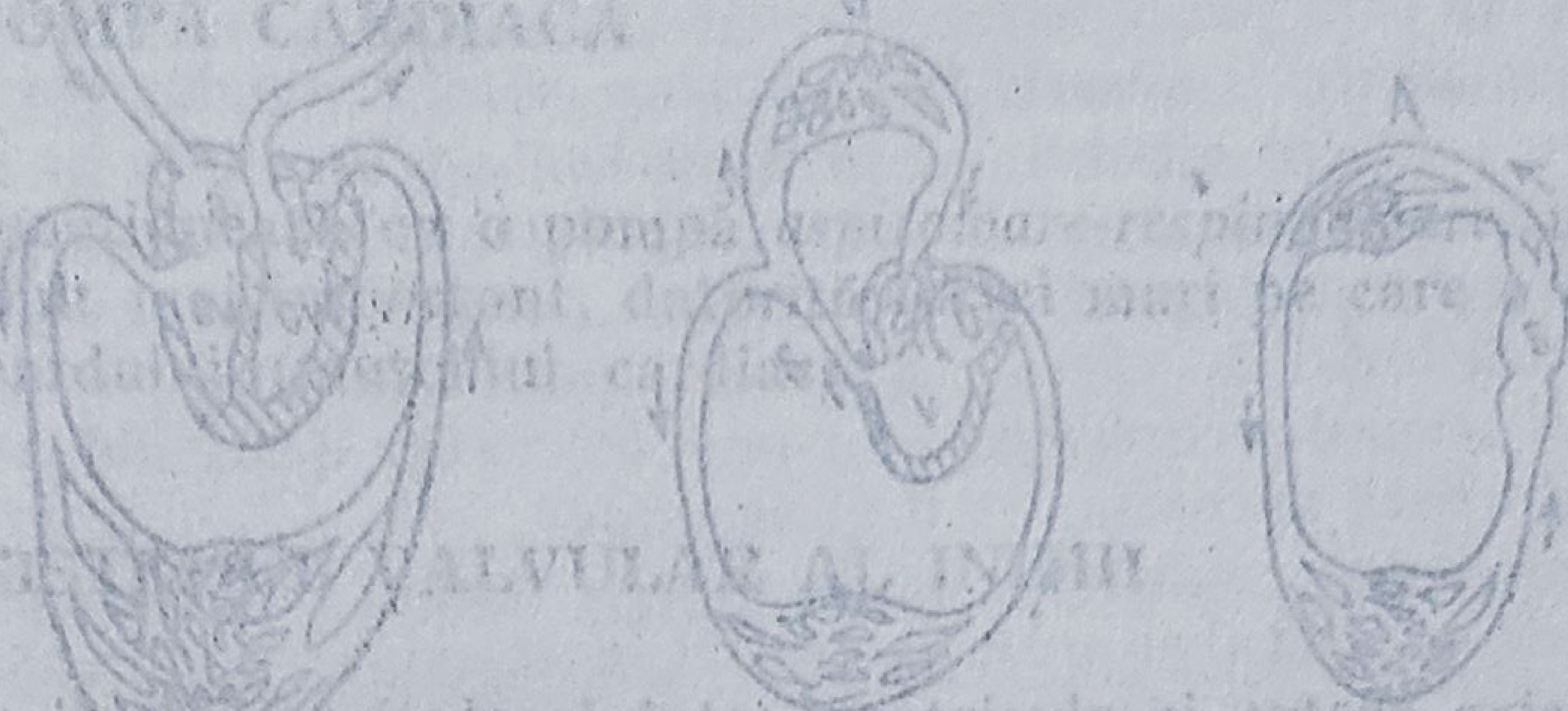
— grupa sanguină a donatorului trebuie să fie compatibilă sub raport AB0 și Rh_0 cu a primitorului. În acest scop se face determinarea cu serurile hemotest și proba compatibilității directe pe lamă între sîngele primitorului și cel ce urmează a fi transfuzat;

— grupa „donator universal" și „primitor universal" se utilizează numai pentru transfuziile mici (sub 0,5 l). Pentru transfuziile mari se utilizează strict sînge izogrup;

— primitorul trebuie supravegheat cu atenție în timpul transfuziei și la primele semne clinice de incompatibilitate se întrerupe transfuzia.

Administrarea prin transfuzie a unei grupe sanguine neadecvate duce la apariția unor accidente posttransfuzionale imediate sau tardive. Accidentele imediate se traduc prin semnele clinice care apar în timpul transfuziei sau imediat după, determinate de hemoaglutinare și hemoliză (șocul hemolitic): anxietate, tahicardie, hipotensiune arterială, frison, puls filiform; ulterior apar dureri lombare violente, vărsături, colaps. Complicațiile mai tardive sînt în primul rînd renale: insuficiența renală acută, cu o patogenie complexă, în care un rol important îl joacă obstrucția tubilor datorită precipitării în mediu acid a hemoglobinei rezultate din hemoliză. Cele cîteva complicații schițate atrag atenția asupra importanței practice a determinării corecte a grupelor sanguine.

2. CIRCULAȚIA SÎNGELUI



EVOLUȚIA APARATULUI CARDIO-VASCULAR

Funcția principală a circulației sîngelui este de a distribui oxigen la toate țesuturile organismului. Sîngele circulă prin *aparatul cardio-vascular*, format din *inimă* și *vase*.

La vertebratele inferioare există deja un sistem cardio-vascular închis, prin care sîngele circulă prin cavitățile cardiace (atrii și ventricule) artere, capilare și vene. Aparatul cardio-vascular evoluează spre un sistem mecanic de eficiență optimală, dezvoltîndu-se concomitent și un sistem umoral și nervos de adaptare la nevoile de oxigen, în funcție de factorii fizici și psihici.

Peștii au o inimă bicamerală, formată dintr-un atriu și un ventricul. Sîngele este propulsat din ventricul în branhii, unde se oxigenează. De aici este transportat prin artere, care se capilarizează, cedînd oxigenul și fixînd bioxidul de carbon. Din capilare sîngele ajunge, prin intermediul venelor mici și mari, la inimă unde se varsă în atriu și apoi în ventricul.

Amfibiile au un cord tricameral, format din două atrii și un singur ventricul. Artera aortă care pornește din ventricul se împarte în două ramuri : una care pleacă spre plămîni, unde sîngele se oxigenează și alta spre capilare unde cedează oxigenul. Sîngele din capilare ajunge prin vene în atriul drept, de unde se varsă prin orificiul atrio-ventricular în ventricul. Acest sînge este venos, sărac în oxigen. În atriul stîng se varsă sîngele oxigenat adus prin venele pulmonare de la plămîni. De aici se varsă în ventricul, unde se amestecă cu sîngele neoxigenat din atriul drept (fig. 2.1). Ventriculul împinge deci în circulație un sînge amestecat.

La *reptilele superioare* (crocodil) apare un cord cu patru camere, care permite separarea completă a sîngelui atrial de cel venos, care se întîlnește și la mamifere și primate.

În circulația tetracamerală există o circulație mică și o circulație mare sau sistemică. Prima este formată din ventriculul drept, artera pulmonară, capilarele pulmonare, venele pulmonare, atriul stîng, iar circulația mare (circulația sistemică) este formată din ventriculul stîng, arterele mari, mici, capilare, venule, vene mici, mari, vena cavă superioară și inferioară, atriul drept.

Sîngele este astfel distribuit în diferite țesuturi (fig. 2.2).

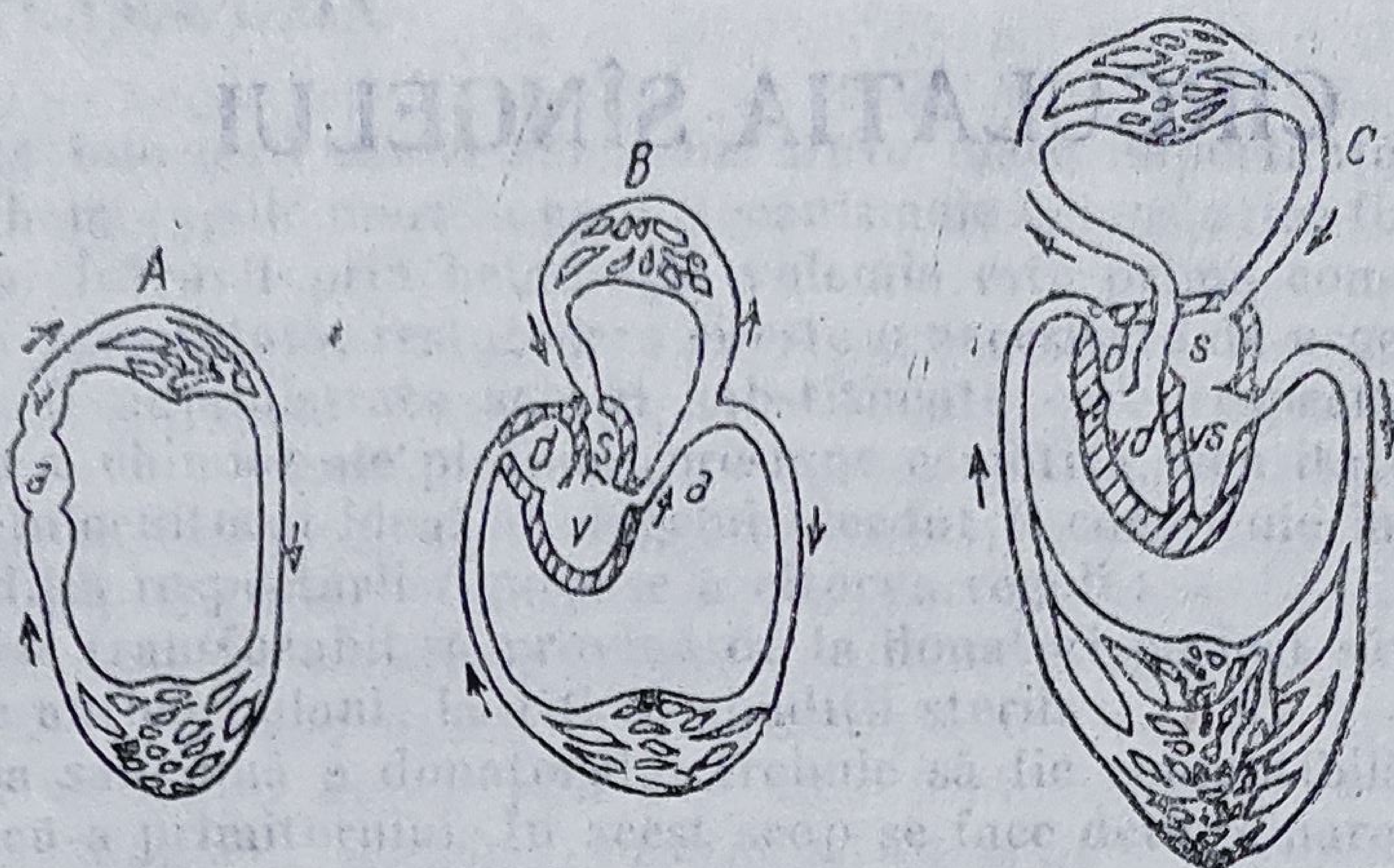


Fig. 2.1 — Dezvoltarea aparatului cardio-vascular : sistemul circulator la pești (A), amfibii, broască (B) și mamifere (C) (după Starling și Evans).

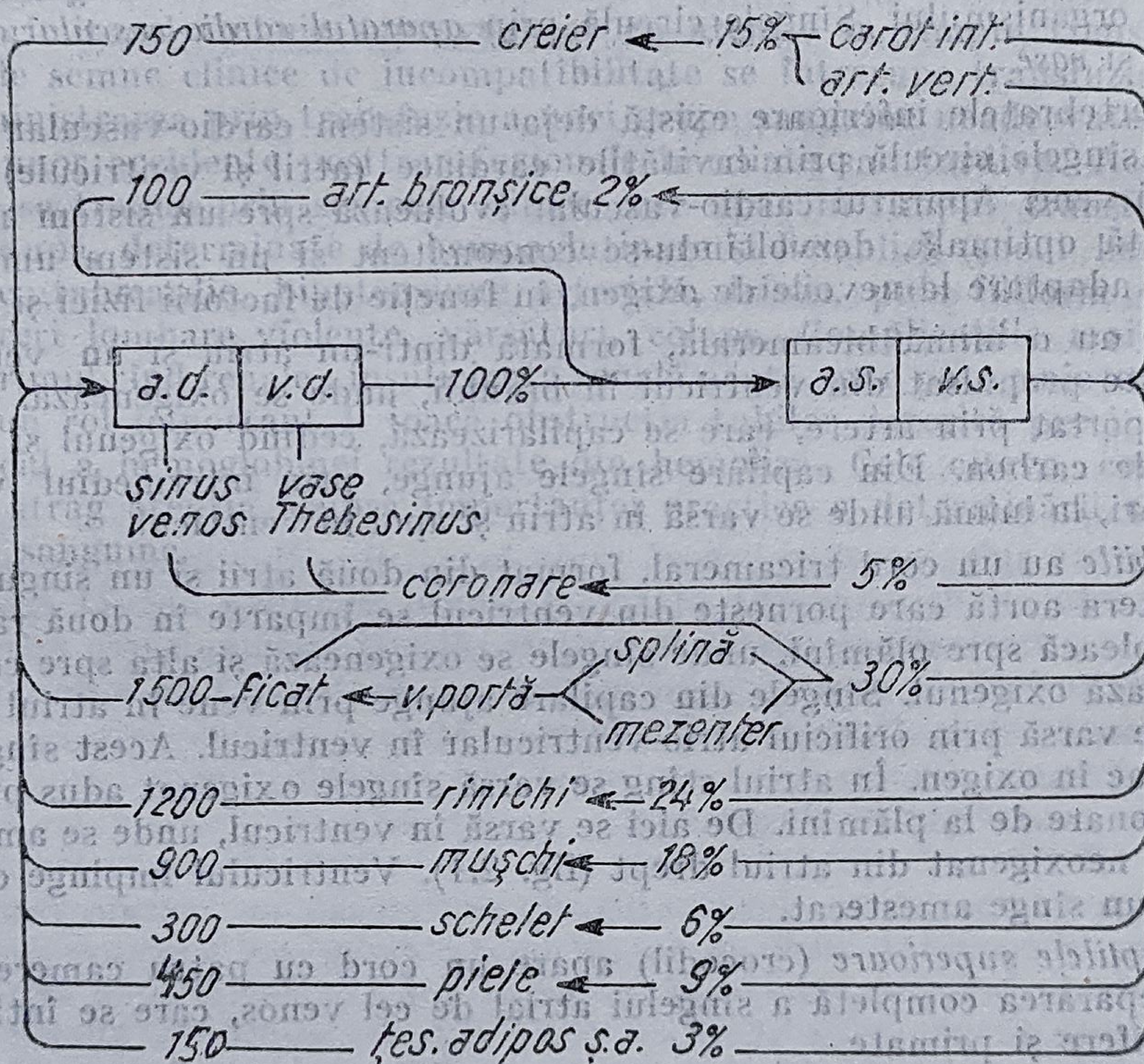


Fig. 2.2 — Reprezentarea schematică a circulației mici și a circulației sistemice, cu procentajul și volumele sîngelui care irigă diferite țesuturi ; a.d. — atriul drept ; v.d. — ventriculul drept ; a.s. — atriul stîng ; v.s. — ventriculul stîng ; carot. int. — carotida internă ; art. vert. — artere vertebrale ; țes. adip. — țesut adipos. Valoarea mai mare de 10% a sumelor procentelor se datorează faptului că datele au fost culese din diferite surse și că valorile sînt uneori calculate cu aproximație. Cifrele din stînga reprezintă ml. sînge.

INIMA.

POMPA CARDIACĂ

Inima funcționează ca o pompă *aspiratoare-respingătoare,* ultimul mecanism fiind mult mai important, datorită forței mari pe care o dezvoltă contracția miocardului (mușchiul cardiac).

SISTEMUL VALVULAR AL INIMII

Între atrii și ventricule și între ventricule și artere există un sistem valvular care imprimă sîngelui o circulație într-o singură direcție.

Atriul sting, la care vine sîngele oxigenat prin venele pulmonare, comunică prin orificiul bicuspid (format din două valvule) sau mitral cu ventriculul sting din care pornește aorta. Atriul drept comunică prin orificiul valvular tricuspid (format din trei valvule) cu ventriculul drept, din care pornește artera pulmonară. Marginile libere ale valvulelor atrio-ventriculare se închid perfect în timpul sistolei. Pe fața inferioară a valvulelor se inseră coardele tendinoase, continuate cu mușchii papilari, ce se inseră în peretele ventricular (fig. 2.3).

Între venele mari și atrii nu există sistem valvular, ci doar o musculatură inelară, care se contractă în decursul sistolei atriale, împiedicînd astfel regurgitarea sîngelui.

Între ventricule (sting și drept) și artere (aortă și pulmonară) există un sistem de trei valvule, denumite sigmoide, aortice și pulmonare, care se deschid spre artere. Datorită inserării marginilor laterale ale acestor valvule pe peretele arterial, ele formează trei buzunărașe care privesc spre artere.

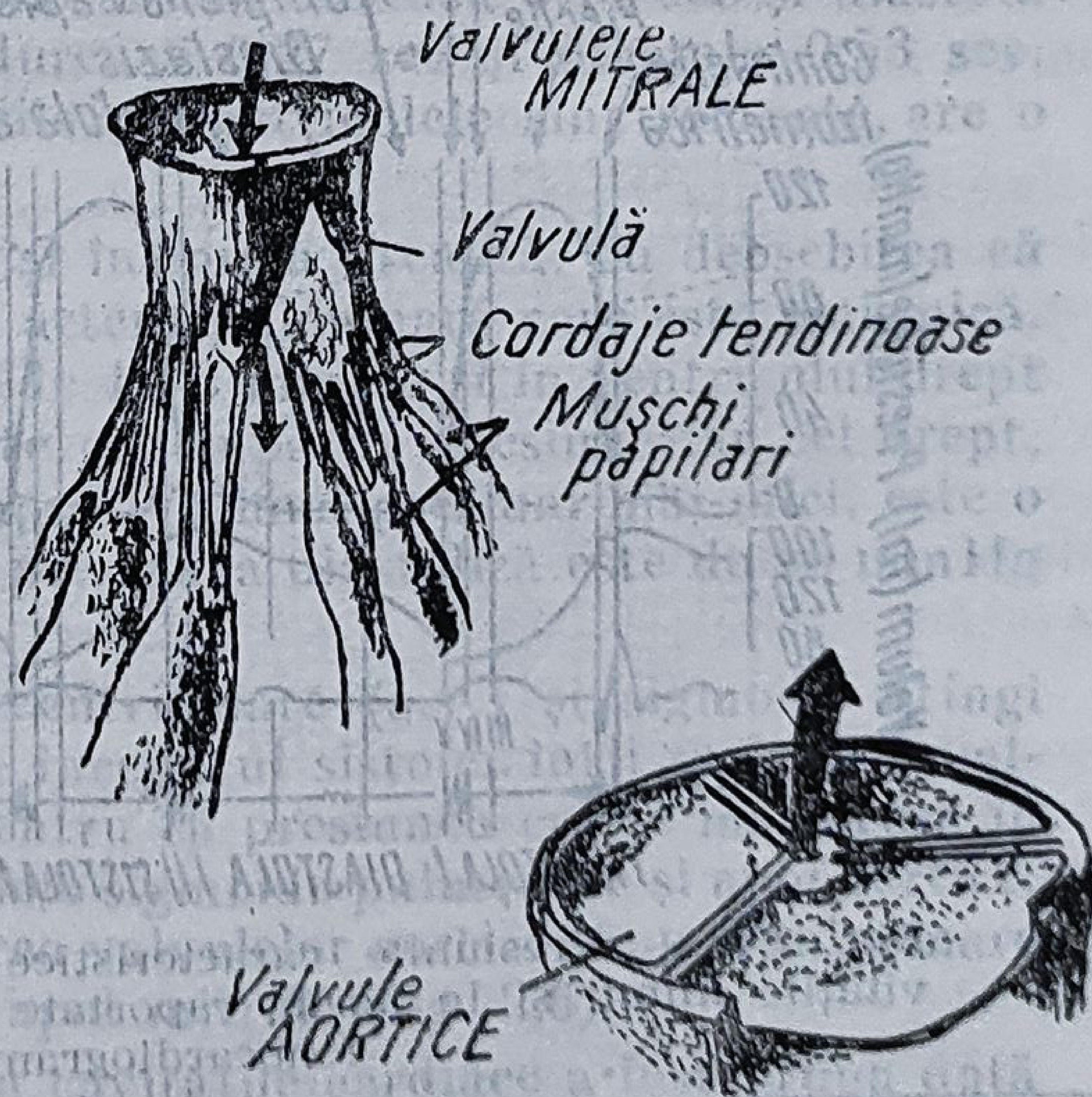


Fig. **2.3** — Valvule mitrale și sigmoide aortice.

CICLUL CARDIAC

Ciclul cardiac constă din succesiunea unei perioade de contracție a miocardului — sistolă — cu o perioadă de relaxare — diastolă. Atriile și ventriculele se contractă într-o succesiune care asigură condiții optime pentru funcția de pompă a inimii. Din cauza musculaturii slabe pe care o prezintă atriul, contracția atrială este însă puțin importantă. Cînd contracția regulată a atriilor este compromisă (fibrilație atrială), funcția de pompă a inimii nu este mult afectată.

Succesiunea evenimentelor care se petrec în inima stîngă (atriul și ventriculul stîng) este identică cu cea din inima dreaptă, diferind valoarea presiunilor din diferitele faze ale ciclului cardiac. De aceea, analizînd fenomenele care au loc în inima stîngă, se poate înțelege și activitatea celei drepte.

Ciclul cardiac poate fi descris începînd cu sistola atrială, care provoacă în atriul stîng o creștere a presiunii de la 0 la 6—8 mmHg. În consecință, sîngele este împins cu mai multă putere înspre ventricul. Regurgitarea sîngelui spre venele pulmonare este împiedicată de contracția musculaturii circulare care înconjură locul de vărsare a venelor pulmonare. Sistola atrială, într-un ciclu de 0,8 secunde, corespunzător unei frecvențe de 75 (60 sec, 0,8 sec.) ciclii pe minut, durează aproximativ 0,11 secunde*.

Sistola atrială este urmată de sistola ventriculară. Musculatura ventriculului stîng se contractă total și puternic, astfel încît valvulele mitrale se închid chiar de la început, datorită forței exercitate pe suprafața lor inferioară, prin creșterea presiunii sîngelui în ventriculul stîng. Orificiul atrio-ventricular este astfel închis. Valvulele sînt împiedicate să se răstoarne spre cavitatea atrială de către coardele tendinoase și de contracția mușchilor papilari. Presiunea în ventricul crește brusc la aproximativ 70—80 mmHg (valoarea presiunii diastolice din aortă).

În intervalul de circa 0,05 secunde ventriculul devine o cavitate închisă, pentru că valvulele mitrale sînt închise iar valvulele sigmoide aortice încă nu s-au deschis. Această perioadă se numește faza de contracție izovolumetrică (pentru că tensiunea musculaturii ventriculare crește fără ca volumul sîngelui conținut să se modifice iar lungimea miocardului ventricular se modifică puțin) sau faza de punere în tensiune a musculaturii cardiace.

În momentul în care presiunea intraventriculară a depășit presiunea din aortă, devenind mai mare de 80 mmHg, valvulele sigmoide se deschid și sîngele este împins spre aortă (fig. 2.4). Începe ejecția (expulzia) sîngelui în care

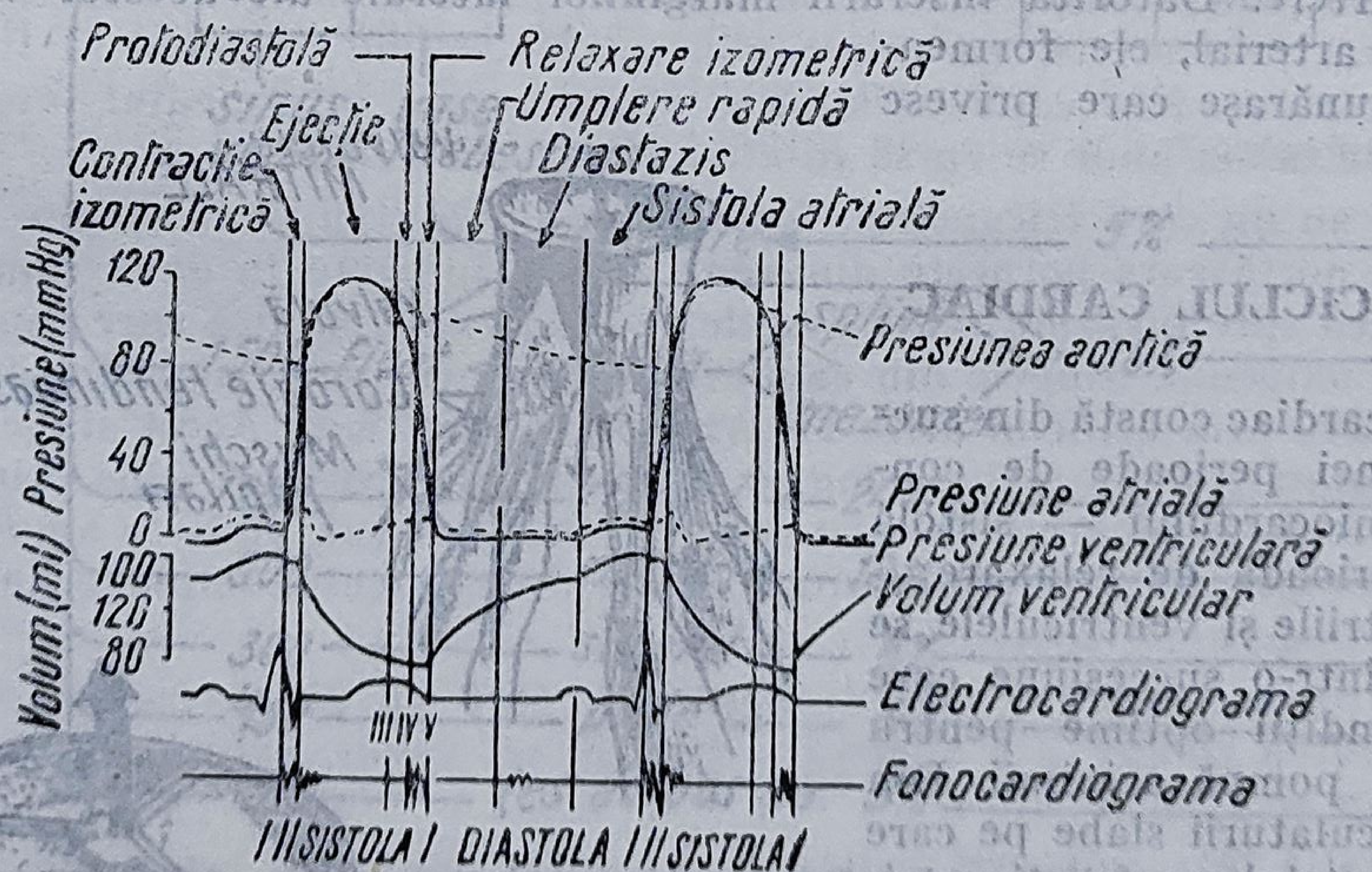


Fig. 2.4 — Presiunile caracteristice ciclului cardiac în cavitățile inimii și în aortă, raportate la electrocardiogramă și fonocardiogramă.

---

* după Wiggers. Cu metode mai exacte, de ex. cu ajutorul echocardiogramei, aceste valori s-au dovedit a fi aproximative.

se disting două faze : rapidă (0,09 sec) și lentă (0,13 sec). În acest interval presiunea în ventricul este mai mare decît în aortă.

Presiunile din ventricul și din aortă cresc paralel pînă în jur de 120 mmHg, după care în ventricul și consecutiv și în aortă survine o scădere treptată, apoi ventriculul se dilată brusc, marcînd începutul diastolei.

Deci, sistola ventriculară se desfășoară în următorii timpi :

1. contracția izovolumetrică sau de punere în tensiune (0,05 sec), în care ventriculul este o cavitate închisă ;
2. ejecție rapidă (0,09 sec) ;
3. ejecție lentă (0,13 sec).

La o frecvență de 75 c/min. sistola ventriculară durează 0,27 sec, fiind dependentă de frecvența contracțiilor. Ejecția totală este de 0,22 sec.

Urmează diastola ventriculară, ce durează 0,53 sec. Ventriculul se relaxează și presiunea intraventriculară scade. La început, un scurt interval de timp, în perioada protodiastolică (0,04 sec) ventriculul se relaxează dar valvulele sigmoide nu se închid pentru că presiunea în ventricul este încă mai mare decît în aortă. Cînd devine mai mică decît în aortă, valvulele sigmoide se închid. Pînă la deschiderea valvulei atrio-ventriculare, determinată de scăderea presiunii ventriculare sub cea atrială, mai trece un interval, perioada de relaxare izovolumetrică (0,08 sec), în care ventriculul stîng devine din nou o cavitate închisă. Urmează deschiderea valvulei mitrale și sîngele pătrunde în ventricul, la început rapid, perioada de umplere rapidă (0,11 sec) și apoi încet, perioada de umplere lentă (0,19 sec) sau *diastasis*. Între începutul relaxării ventriculare și sistola atrială a ciclului următor atît atriul cît și ventriculul sînt în diastolă, diastola atrio-ventriculară sau generală a inimii (0,42 sec.). Diastola generală este întreruptă de sistola atrială (0,11 sec) cu care începe un nou ciclu cardiac, prin care o nouă cantitate de sînge este pompată în ventricul, ce se află acum în telediastolă.

Deci într-un ciclu de 0,80 sec sistola atrială durează 0,11 sec și diastola atrială 0,69 sec. Sistola ventriculară durează 0,27 sec și diastola 0,53 sec. Diastola generală a inimii, în care atriile și ventriculele sînt relaxate, are o durată de 0,42 sec (fig. 2.5).

Fenomene asemănătoare se petrec și în inima dreaptă, cu deosebirea că ventriculul drept învinge presiunea din artera pulmonară care este mai mică. Presiunea sistolică din atriul drept este de 4—6 mmHg și în ventriculul drept de cca 30 mmHg. Ventriculul stîng este o pompă de presiune iar cel drept, deplasînd o mare cantitate de sînge împotriva unei presiuni mai mici, este o pompă de volum. În artera pulmonară presiunea diastolică este de 15 mmHg și cea sistolică în jur de 30 mmHg.

Între închiderea valvulelor atrio-ventriculare (a.v.) și sigmoide stîngi și drepte există un anumit decalaj. La începutul sistolei întîi se închid valvulele mitrale și apoi cele tricuspide pentru că presiunea crește mai brusc în ventriculul stîng. Se deschid apoi valvulele sigmoide pulmonare și apoi aortice. Urmează la începutul diastolei, închiderea valvulelor aortice și apoi pulmonare și deschiderea valvulelor tricuspide și apoi mitrale (fig. 2.6).

Cateterismul cardiac. Presiunea din cavitățile cardiace a fost prima dată studiată de Marey și Chauveau (1862) care au introdus în cavitățile cardiace (la cal și cîine) sonde prevăzute cu balonașe destinse cu aer. Printr-un sistem de transmisie s-au înregistrat paralel, pe o hîrtie înnegrită cu fum, variațiile

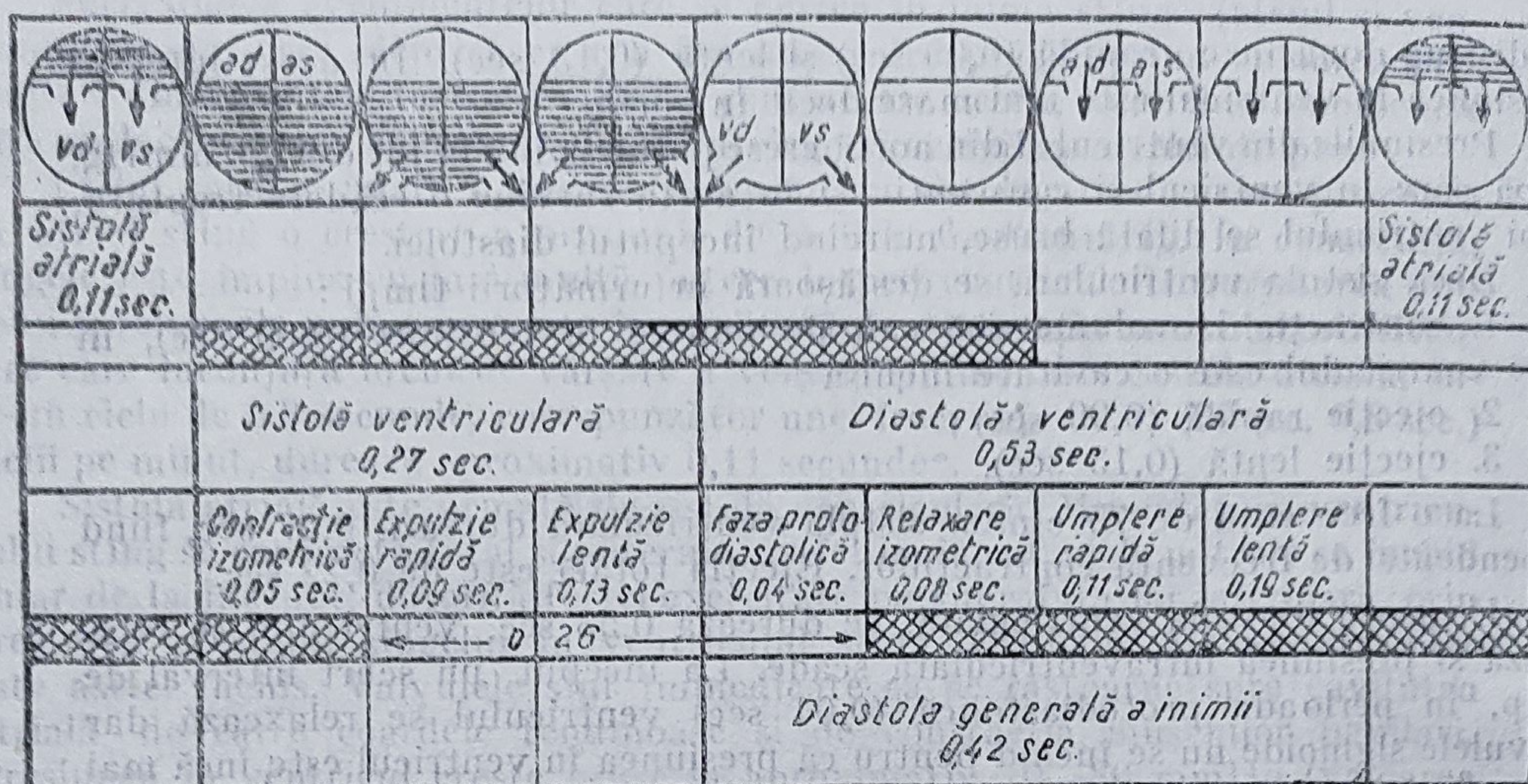


Fig. 2.5 — Ciclul cardiac. Succesiunea în timp a diferitelor faze.

Sistolă —	închidere	— M — T
	deschidere	— P — A
Diastolă —	închidere	— A — P
	deschidere	— T — M

Fig. 2.6 — M — valvula mitrală ; T — valvula tricuspidă ; P — valvula sigmoidă pulmonară ; A — valvula sigmoidă aortică.

presiunii în diferite cavități ale inimii. Prin vena jugulară au fost introduse două sonde concomitent, în atriu și în ventriculul drept. O sondă asemănătoare a fost introdusă în ventriculul stîng, prin artera carotidă (fig. 2.7).

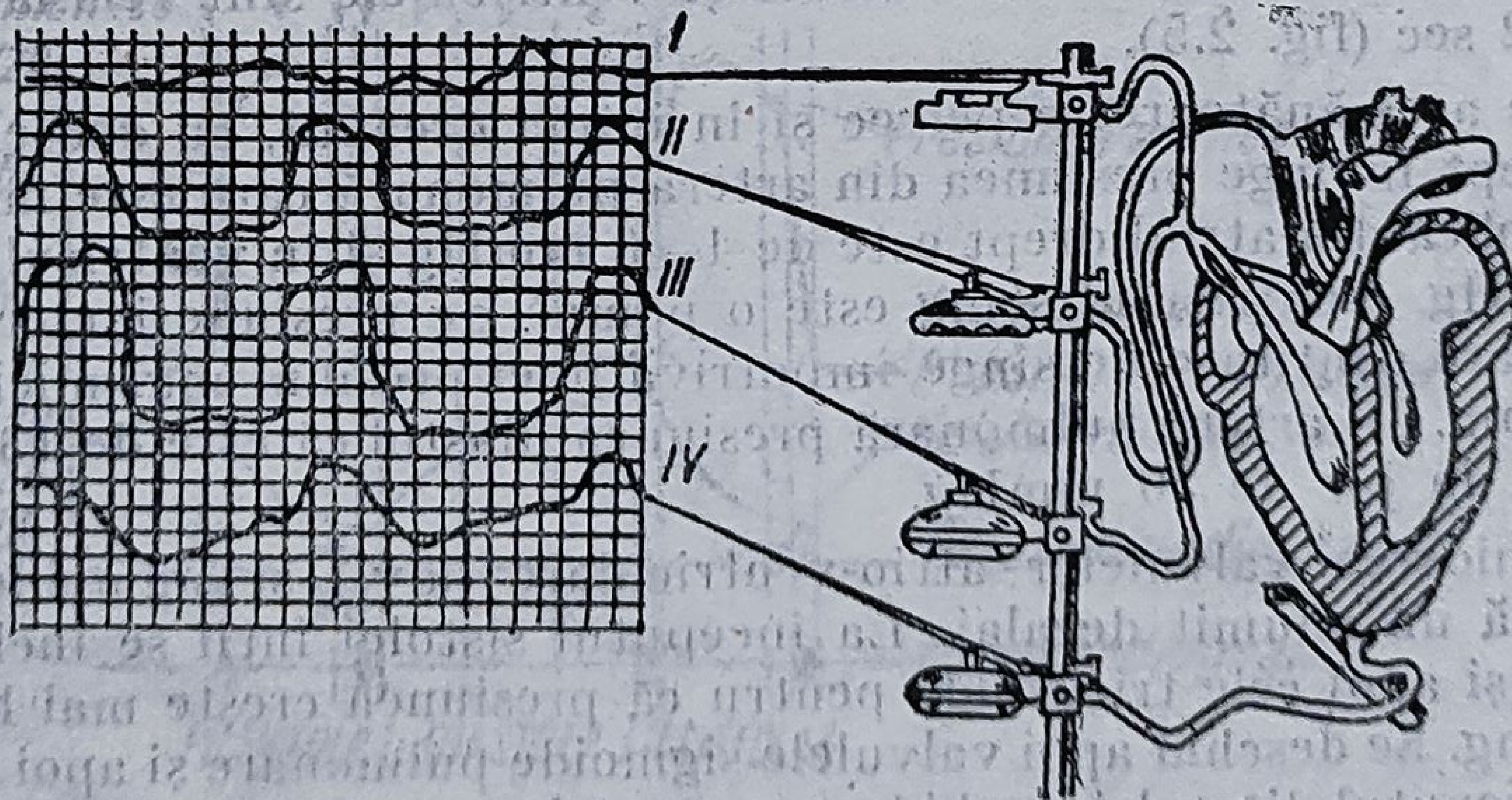


Fig. 2.7 — Înregistrarea presiunii în cavitățile cardiace (după Chauveau și Marey). Sondele, avînd la extremități balonașe cu aer, sînt introduse în atriul (I) și ventriculul (II) drept prin vena jugulară și în ventriculul stîng (III) prin carotidă. Modificările de presiune au fost înregistrate simultan, cu ajutorul unor capsule Marey.

Primul cateterism cardiac la om a fost efectuat de Forssman (1929), care a introdus prin vena medială bazilică o sondă în inima dreaptă. Astăzi cateterizarea cardiacă este larg folosită în scop diagnostic. Se apreciază astfel dacă există un amestec de sînge arterial și venos, dat de persistența orificiului Roger (interventricular), sau Botal (interatrial) întîlnit în cortegiul simptomatic al unor afecțiuni congenitale. Se poate astfel măsura direct la om presiunea sanguină din cavitățile inimii sau din probele de sînge recoltate, presiunea parțială a O_2 și CO_2.

Activitatea ciclică a inimii poate fi studiată prin manifestări ca pulsul arterial și venos, zgomotele cardiace, șocul apexian, fenomene electrice (care pot fi înregistrate sub forma electrocardiogramei). De ultimele ne vom ocupa ulterior.

PULSUL ARTERIAL

Ciclul cardiac produce în artere și vene modificări de presiune transmise pereților vasculari, ce poartă denumirea de puls. Pulsul este o oscilație vibratorie, o undă de presiune neînsoțită de sînge. Pulsul arterial este produs de creșterea presiunii sîngelui datorită sistolei ventriculare. Există un puls al arterelor din circulația sistemică (circulația mare) și al celor pulmonare, mai greu de explorat. Pulsul venos este produs de modificările presiunilor din atrii. Pulsul din circulația sistemică este în mod curent apreciat prin palpare. Comprimînd ușor cu două degete o arteră așezată pe un plan dur, se simte o zvîcnitură, aproape concomitent cu contracția cardiacă. Poate fi astfel palpat la nivelul arterei radiale, în porțiunea inferioară a antebrațului, unde aceasta este plasată pe radius. Este locul de preferință pentru palparea pulsului. Mai poate fi palpat la nivelul arterei temporale, așezată pe osul temporal, la artera pedioasă sau la nivelul carotidei, mai dificil însă datorită așezării pe țesuturile înconjurătoare moi.

Palparea pulsului radial este unul din cele mai vechi mijloace de investigație medicală. Ea a fost practicată încă din antichitate, de către medicii greci sau chinezi, ultimii descriind 28 de feluri de pulsuri.

Viteza de propagare a undei pulsatile. Viteza de propagare a undei pulsatile de-a lungul arterelor este mai mare decît viteza de circulație a sîngelui expulzat care i-a dat naștere. Este de 5—9 m/sec, în timp ce viteza coloanei de sînge expulzate care a provocat această modificare de presiune este la nivelul aortei de aproximativ 0,5 m/sec. Viteza de deplasare a undei pulsatile poate fi observată palpînd simultan pulsul unor artere periferice, de exemplu, al carotidei și al pedioasei. Între cele două pulsații există un decalaj. Viteza de propagare a undei pulsatile de-a lungul arterelor poate fi măsurată prin înregistrarea pulsațiilor la diferite distanțe de inimă.

Viteza de deplasare a undei pulsatile se apreciază măsurînd distanța într-un anumit interval. Ea variază în funcție de elasticitatea peretelui arterial. În scleroza arterială viteza undei pulsatile este mai mare, elasticitatea peretelui vascular fiind scăzută. La persoanele în vîrstă, unda pulsatilă se transmite astfel mai rapid. De asemenea în hipertensiune datorită întinderii peretelui arterial viteza de propagare a undei pulsatile este mai mare.

Înregistrarea pulsului (sfigmograma). Palparea este o metodă subiectivă de apreciere a pulsului. Există și metode obiective prin care se înscriu oscila-

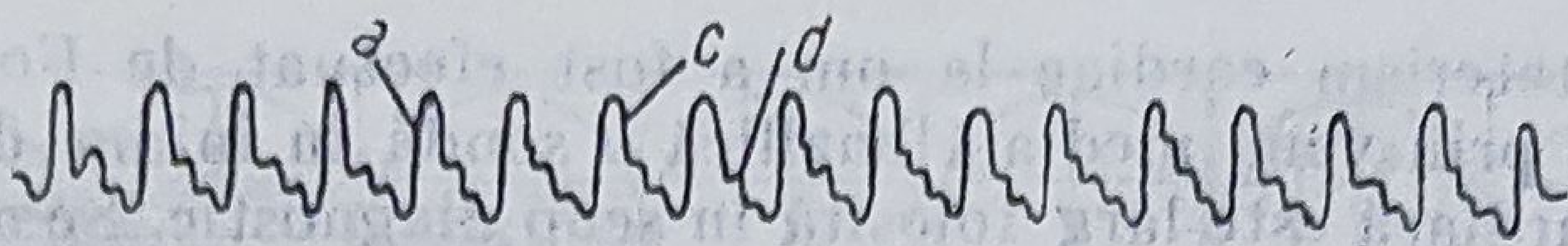


Fig. 2.8 — Sfigmogramă radială înregistrată cu sfigmograful Marey: a — unda anacrotă; c — unda catacrotă; d — unda dicrotă.

ţiile presiunii sîngelui transmise peretelui arterial. Oscilaţiile de presiune din arterele circulaţiei sistemice pot fi astfel urmărite cu ajutorul unui cateter introdus în lumenul vasului (metodă sîngerîndă) şi adaptat la un sistem de înscriere pe hîrtie de fum sau printr-un sistem electronic. Oscilaţiile peretelui arterial pot fi înregistrate şi indirect cu ajutorul sfigmogramei (sfigmos = puls). Sfigmograful, imaginat de Marey, este un dispozitiv format dintr-un sistem de pîrghii, avînd un capăt prevăzut cu un buton, strîns aplicat pe radială şi unul care oscilează liber şi amplificat ce înscrie oscilaţiile pulsului pe o hîrtie înnegrită cu fum sub formă de sfigmogramă.

Pe sfigmogramă se observă o undă formată din două pante: una ascendentă, care se numeşte anacrotă (a) şi alta descendentă, numită catacrotă. Pe catacrotă se distinge o undă suplimentară, unda dicrotă (d) (fig. 2.8). Coloana de sînge refluează spre valvulele sigmoide. În timpul închiderii în urma impactului cu valvulele închise sîngele refluează spre periferie, dînd naştere undei dicrote care se înscrie pe catacrotă. În unele cazuri, această undă este deosebit de marcată dînd chiar la palpare senzaţia unei noi unde contractile sistolice, de exemplu, cînd tonusul peretelui arterial este scăzut. Dimpotrivă ea dispare sau se atenuează în insuficienţa aortică, cînd, din cauza unor leziuni (reumatism, sifilis), valvulele aortice se închid incomplet.

Astăzi pulsul arterial se înregistrează cu aparatură electronică. Este înregistrat mai curent pulsul carotidian (carotidograma), mai apropiat de inimă, pe care unda dicrotă se înscrie mai clar.

Pe carotidogramă (CG) se disting (fig. 2.9):

— foarte rar, o undă iniţială „a" estompată, corespunzătoare cu sistola atrială;

— punctul „e", piciorul undei anacrote, ce marchează începutul fazei de ejecţie şi corespunde cu deschiderea valvulelor sigmoide aortice;

— panta anacrotă, ascendentă şi rapidă, pînă la punctul maxim P, unde ajunge după 0,12 sec.;

— panta catacrotă, descendentă, ce durează pînă la incizura dicrotă „i", ce corespunde cu închiderea valvulelor sigmoide aortice şi sfîrşitul fazei de ejecţie;

— după „i" urmează o mică undă pozitivă, unda dicrotă, D, produsă de refluxul coloanei de sînge din aortă pe suprafeţele valvulelor sigmoide închise.

PULSUL VENOS

Ciclul cardiac poate fi urmărit şi cu ajutorul pulsului venos ce poate fi înregistrat la nivelul venelor mari. Traseul obţinut poartă denumirea de flebogramă. Dacă flebograma este obţinută prin înregistrarea presiunii din vena jugulară se numeşte jugulogramă (vezi fig. 2.9). Pe jugulogramă se disting trei unde pozitive caracteristice a, c, v şi trei unde negative x, x_1, y.

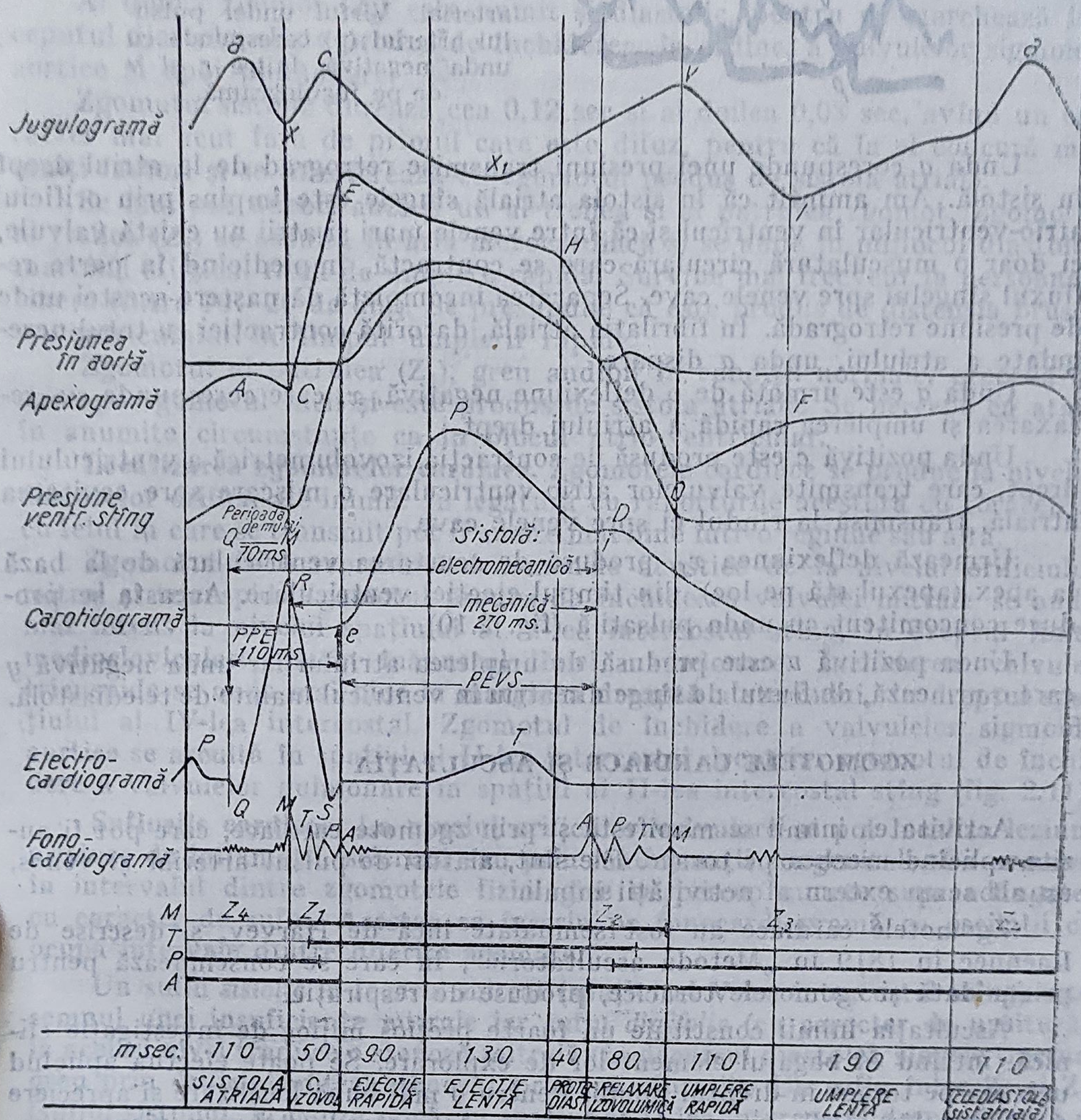


Fig. 2.9 — Poligrafia curbelor ce reprezintă momente succesive mecanice și electrice din decursul ciclului cardiac. Evenimentele sînt reprezentate sincron, în funcție de semnificația lor, deși între unele există decalaje (evidente prin înregistrare), ca, de exemplu, între închiderea aortei (oscilațiile A de închidere a aortei de pe fonocardiogramă) și unda „i" de pe carotidogramă, care în realitate are loc mai tardiv, datorită timpului necesar pentru ca unda de presiune să ajungă de la aortă la carotidă. PPE — perioada de preejecție: intervalul de timp dintre începutul activării electrice (începutul undei Q de pe ecg) și începutul ejecției ventriculului stîng (undele e de pe carotidogramă și E de pe apexocardiogramă); PEVS — perioada de ejecție a ventriculului stîng; M, T, P, A — orificiile mitral, tricuspid, pulmonar și respectiv aortic; linie groasă în dreptul orificiului M, T, P, A — orificiu închis.

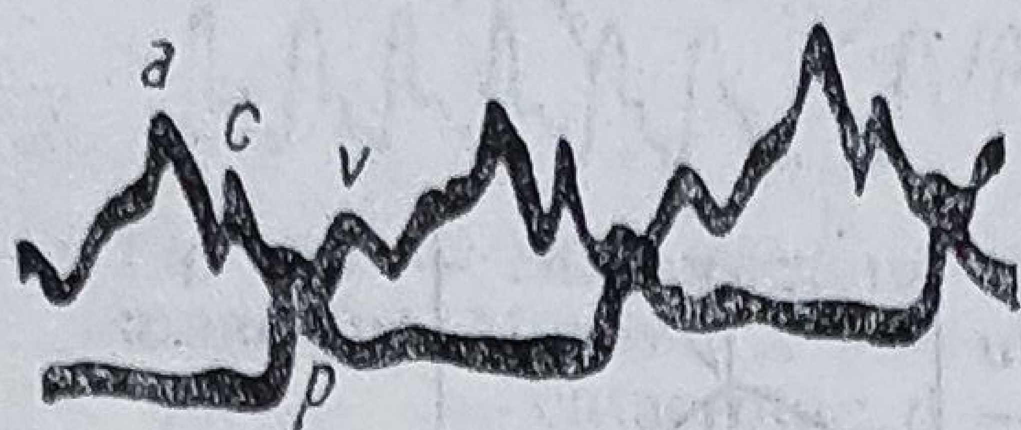


Fig. 2.10 — Sus — jugulograma ; jos — unda pulsului arterial. Vîrful undei pulsului arterial (p) corespunde cu unda negativă dnitre c şi v de pe jugulogramă.

Unda *a* corespunde unei presiuni transmise retrograd de la atriul drept în sistolă. Am amintit că în sistola atrială sîngele este împins prin orificiul atrio-ventricular în ventricul şi că între venele mari şi atrii nu există valvule, ci doar o musculatură circulară care se contractă, împiedicînd în parte refluxul sîngelui spre venele cave. Separarea incompletă dă naştere acestei unde de presiune retrogradă. În fibrilaţia atrială, datorită contracţiei cu totul neregulate a atriului, unda *a* dispare.

Unda *a* este urmată de o deflexiune negativă, x, care corespunde cu relaxarea şi umplerea rapidă a atriului drept.

Unda pozitivă *c* este produsă de contracţia izovolumetrică a ventriculului drept, care transmite valvulelor atrio-ventriculare o mişcare spre cavitatea atrială, transmisă la rîndul ei spre venele cave.

Urmează deflexiunea x_1, produsă de scurtarea ventriculară de la bază la apex (apexul stă pe loc), din timpul ejecţiei ventriculare. Aceasta se produce concomitent cu unda pulsatilă (fig. 2.10).

Unda pozitivă *v* este produsă de umplerea atriului iar unda negativă *y* care o urmează, de fluxul de sînge din atriu în ventricul înainte de telediastolă.

ZGOMOTELE CARDIACE ŞI ASCULTAŢIA

Activitatea inimii se manifestă şi prin zgomote cardiace, care pot fi auzite aplicînd urechea pe torace. Ele sînt, alături de pulsul arterial şi venos, un alt semn extern al activităţii inimii.

Zgomotele cardiace au fost semnalate încă de Harvey, şi descrise de Laennec în 1819 în „Metoda ascultatorie", în care se consemnează pentru prima dată şi zgomotele toracice, produse de respiraţie.

Ascultaţia inimii constituie un foarte preţios mijloc de investigaţie clinică, intrînd în bagajul elementelor de explorare. Se poate efectua aplicînd urechea pe torace în dreptul inimii. Pentru o mai bună localizare şi apreciere a zgomotelor cardiace se întrebuinţează stetoscopul (stehos — piept ; skopein — a observa) (fonendoscopul).

Se aud obişnuit două zgomote principale cardiace : un prim zgomot (Z_1) este zgomotul *sistolic* şi un al doilea zgomot (Z_2) este cel *diastolic*. Intervalul dintre cele două zgomote principale se numeşte *pauza mică* şi între al doilea şi primul zgomot, care este mai lung, *pauza mare*.

Primul zgomot (Z_1) marchează începutul ciclului clinic cardiac. El este format de fenomene acustice care se suprapun, fiind alcătuit din zgomote produse de : *a*) — închiderea valvulelor atrio-ventriculare bicuspide şi tricuspide ; *b*) — întinderea coardelor tendinoase ; *c*) — contracţia musculaturii ventriculare.

Această contracţie produce un zgomot audibil ca atare, fapt demonstrat de persistenţa unui anumit zgomot chiar după afectarea orificiului valvular.

Un zgomot asemănător poate fi perceput și ascultînd un mușchi scheletic care se contractă.

Al doilea zgomot (Z_2) este numit și diastolic, pentru că marchează începutul diastolei. Este produs de închiderea, în ordine, a valvulelor sigmoide aortice și apoi pulmonare.

Zgomotul sistolic durează cca 0,12 sec și al doilea 0,08 sec, avînd un caracter mai acut față de primul care este difuz, pentru că la el concură mai mulți factori și se interferează cu zgomotul produs de sistola atrială.

Se mai pot uneori auzi și un al treilea și al patrulea zgomot. Zgomotul al treilea (Z_3) se ascultă în aria mezocardiacă și se aude în mijlocul diastolei, marcînd sfîrșitul fazei de umplere rapidă. Survine mai frecvent la persoanele tinere (între 10—20 de ani). Se presupune că este produs de distensia bruscă o ventriculului în timpul umplerii rapide.

Zgomotul al patrulea (Z_4), greu audibil în condiții normale, precedă de aproape zgomotul întîi și este produs de sistola atrială. Se percepe ca atare în anumite circumstanțe ca în blocul atrio-ventricular.

Localizarea zgomotelor cardiace. Zgomotele cardiace se produc la nivelul diferitelor orificii ale inimii. În legătură cu raporturile acestora cu toracele și cu felul în care se transmit pot fi auzite mai bine într-o regiune sau alta.

Zgomotul întîi reprezintă fenomenele acustice de la nivelul orificiului mitral și tricuspid. Zgomotul produs de închiderea valvulei mitrale se aude mai intens la nivelul spațiului al V-lea intercostal stîng, în dreptul liniei medioclaviculare, puțin înăuntrul liniei mamelonare. Închiderea valvulei tricuspide se aude mai bine la marginea dreaptă a sternului, în dreptul spațiului al IV-lea intercostal. Zgomotul de închidere a valvulelor sigmoide aortice se ascultă în spațiul al II-lea intercostal drept iar zgomotul de închidere a valvulelor pulmonare în spațiul al II-lea intercostal stîng (fig. 2.11).

Suflurile cardiace. La nivelul orificiilor valvulare se pot localiza leziuni produse de inflamații, scleroză sau prin malformații congenitale. Ca urmare, în intervalul dintre zgomotele fiziologice se percep sunete supraadăugate, cu caracter de suflu. Acestea se înscriu pe fonocardiogramă ca oscilații ce ocupă intervale dintre diferite zgomote.

Un suflu *sistolic* la focarul mitral (spațiul al V-lea intercostal stîng) este semnul unei insuficiențe mitrale iar suflu *diastolic* (cu caracter de uruitură) la același nivel traduce o stenoză mitrală (în decursul diastolei, sîngele trecînd greu prin orificiul mitral stenozat produce vibrații). Un suflu între Z_1 și Z_2 (suflul sistolic), în pauza mică, în spațiul al II-lea intercostal drept, denotă o deschidere incompletă a valvulelor aortice în timpul sistolei (stenoză aortică).



Fig. 2.11 — **Focarele de ascultație a inimii; M — mitral; T — tricuspid; A — aortic; P — pulmonar.**

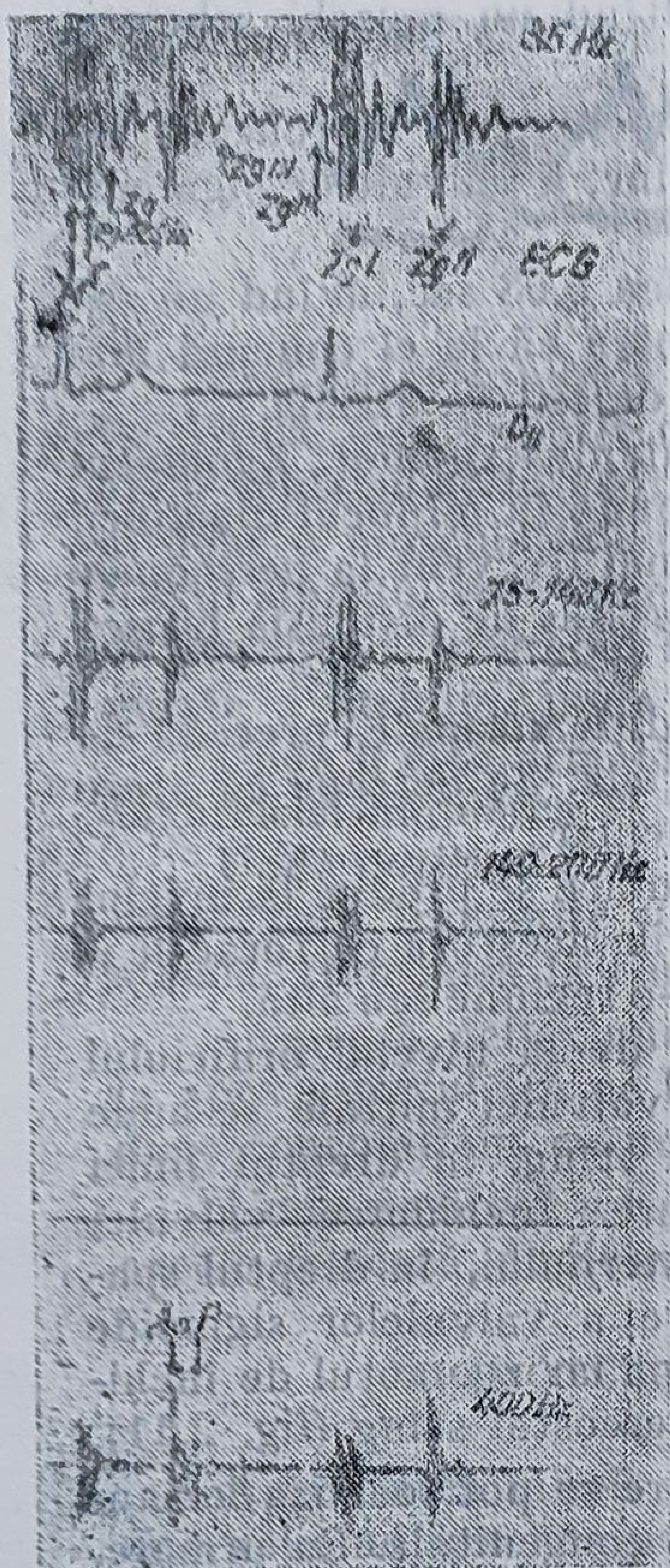


Fig. 2.12 — Fonocardiogramă înregistrată cu diferite frecvente, în raport cu electrocardiograma.

Un suflu sistolic în spațiul al II-lea intercostal sting traduce același fenomen la nivelul valvulelor sigmoide pulmonare. Suflul diastolic cu maximul de intensitate în aceleași spații intercostale este semnificativ pentru o insuficiență a acestor valvule, adică a închiderii lor incomplete, pentru că în decursul diastolei sîngele regurgitează în ventricul, producînd vibrații transformate acustic în sufluri. Varietatea zgomotelor produse la nivelul orificiilor miocardice este foarte mare și descrierea semnificațiilor lor face obiectul semiologiei medicale.

Fonocardiograma. Vibrații ale miocardului, sîngelui și aortei în diferite momente ale ciclului cardiac pot fi înregistrate sub forma fonocardiogramei (fig. 2.12). Nu toate aceste vibrații pot fi auzite ca zgomote cardiace, ci numai cele între 16—20 Hz și 20 000 Hz, la care urechea este sensibilă. Pragul de sensibilitate maximă este între 2 000 și 3 000 Hz (ce corespunde cu o zonă în care se înscriu vibrațiile produse de vocea umană). Zgomotele cardiace au o frecvență mai joasă decît cele de audibilitate optimă.

Sistola atrială se înscrie prin oscilații de amplitudine mică ce sînt audibile uneori ca Z_4. Ele corespund cu unde *a* de pe jugulogramă (vezi fig. 2.9) sau de pe apexocardiogramă.

Începutul *sistolei ventriculare* se înscrie prin oscilații succesive ce reprezintă în ordine:

1. închiderea valvulei mitrale;
2. închiderea valvulei tricuspide;
3. deschiderea valvulelor sigmoide pulmonare;
4. deschiderea valvulelor sigmoide aortice;
5. distensia aortei din faza inițială de ejecție.

Oscilațiile de la punctul 1 și 2 sînt mai ample și intră în compoziția Z_1.

Începutul *diastolei ventriculare* produce vibrații succesive ce reprezintă în ordine:

1. relaxarea ventriculară;
2. închiderea valvulelor sigmoide aortice;
3. închiderea valvulelor sigmoide pulmonare;
4. reculul sîngelui din aortă spre sigmoidele închise;
5. deschiderea valvulelor tricuspide;
6. deschiderea valvulelor mitrale.

Vibrațiile de la punctul 2 și 3 sînt cele mai ample. Se înscriu sistematic și sînt auzite ca Z_2.

În diastolă la începutul fazei de umplere rapidă pot fi înscrise la tineri oscilații ce pot fi auzite ca Z_3.

Fonocardiograma poate înregistra frecvențe diferite. Diferite zgomote se înregistrează preferențial pe o frecvență sau alta.

ȘOCUL APEXIAN ȘI APEXOCARDIOGRAMA

Palpînd regiunea toracică în dreptul celui de-al V-lea spațiu intercostal stîng, pe linia medioclaviculară, puțin înăuntrul liniei mamelonare, se percepe o izbitură ritmică, produsă de sistola cardiacă, denumită *șoc apexian*, denumire eronată, pentru că în realitate nu este produs de izbitura vîrfului (apex) ci de o rotație de la stînga la dreapta suferită de inimă în decursul sistolei, care aduce ventriculul stîng, indurat și rotunjit, din cauza contracției, în contact cu toracele.

Șocul apexian poate fi înregistrat grafic, cu un sistem adecvat de transmisie, obținîndu-se astfel o *apexocardiogramă*. Aceasta se înregistrează printr-un dispozitiv ce transformă vibrațiile produse de evenimentele mecanice din miocard în oscilații ce pot fi înscrise ca unde.

Apexocardiogramă (fig. 2.13) începe cu unda *A*, care corespunde cu contracția atrială și cu telediastola. Este concomitentă cu Z_4 și începe la 0,10 sec de la începutul undei P de pe ECG. Amplitudinea ei este 10% față de cea a oscilației ventriculare. Urmează o pantă ascendentă ce se termină cu un vîrf de undă *E*. Incizura *C* care urmează unda *A* corespunde cu începutul sistolei ventriculare. Panta ascendentă *C—E* corespunde cu contracția izovolumetrică. Vîrful de undă *E* corespunde cu deschiderea valvulelor sigmoide aortice și deci cu începutul perioadei de ejecție. Sfîrșitul acesteia este marcat de unda *H* (cu aspect de umăr — humerus), cu care se termină o pantă începută după unda *E*, de obicei descendentă. Cîteodată unda *H* are un caracter mai ascuțit și poate depăși în amplitudine unda *E*.

Linia abruptă descendentă care urmează după unda *H* include perioada protodiastolică și de relaxare izovolumetrică. Ea se termină cu unda *O*, profundă, ce marchează deschiderea valvulelor mitrale și deci începutul umplerii diastolice. După unda *O* urmează o linie ascendentă în pantă rapidă care se termină cu unda *F*. Perioada *O—F* corespunde cu umplerea rapidă; unda *F* este

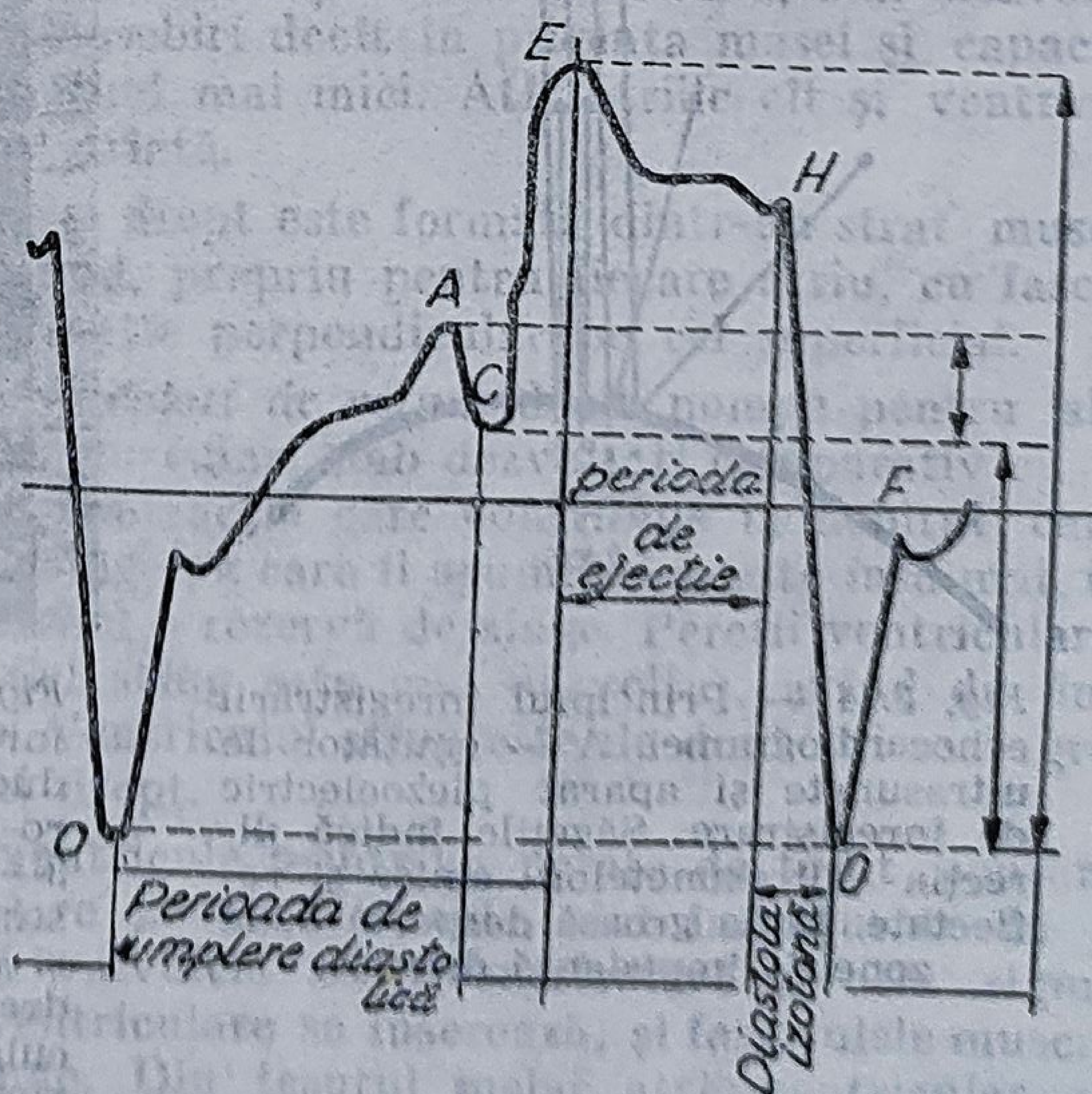


Fig. 2.13 — Apexocardiograma.

concomitentă cu grupul de vibrații de pe fonocardiogramă ce produce zgomotul trei, mezodiastolic (Z_3).

După unda *F* panta ascendentă se atenuează. Urmează apoi unda *A*. Umplerea diastolică este cuprinsă în perioada *O—C*.

Apexocardiograma dă informații asupra fazelor ciclului cardiac. Ea suferă modificări ce pot fi caracteristice în diferite afecțiuni valvulare și miocardice. Apexocardiograma se înregistrează mai ușor la persoane tinere. La cele în vîrstă înregistrarea este mai dificilă din cauza distensiei plămînului care se insinuează între cord și cutia toracică și, probabil, a modificărilor țesutului cardiac ce atenuează vibrațiile.

ECHOCARDIOGRAMA

Este o metodă de vizualizare și înregistrare a cavităților cardiace și a valvulelor în decursul ciclului cardiac. Este o *tomogramă ultrasonică* a inimii. Se bazează pe înscrierea undelor ultrascurte, ce depășesc sensibilitatea urechii umane, de peste 20 000 cicli/sec. Metoda constă în emiterea unor asemenea unde asupra cordului în diferite zone raportate la cavitățile și valvulele cardiace (fig. 2.14) care se reflectă ca un *ecou* asupra unui sistem piezoelectric, ce le transformă în curent electric.

Reflexia ultrasonică se modifică în zonele de interferență în care există o diferență de *impedanță* acustică a țesutului (fig. 2.15). Aceeași piesă servește

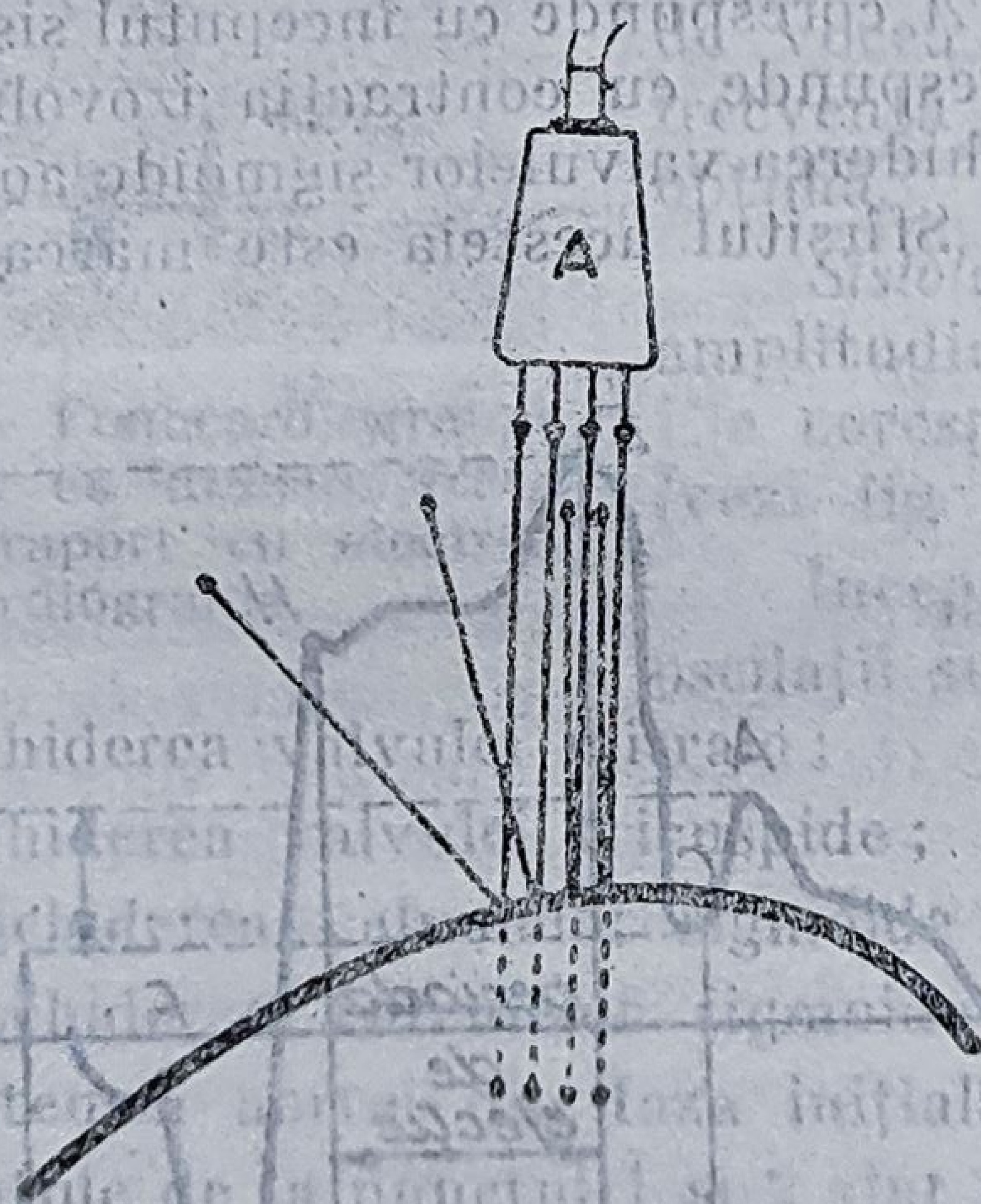


Fig. 2.14 — Principiul înregistrării echocardiogramei. A — emițător de ultrasunete și aparat piezoelectric de înregistrare. Săgețile indică direcția ultrasunetelor emise și reflectate. Linia groasă desparte două zone de impedanță diferită.

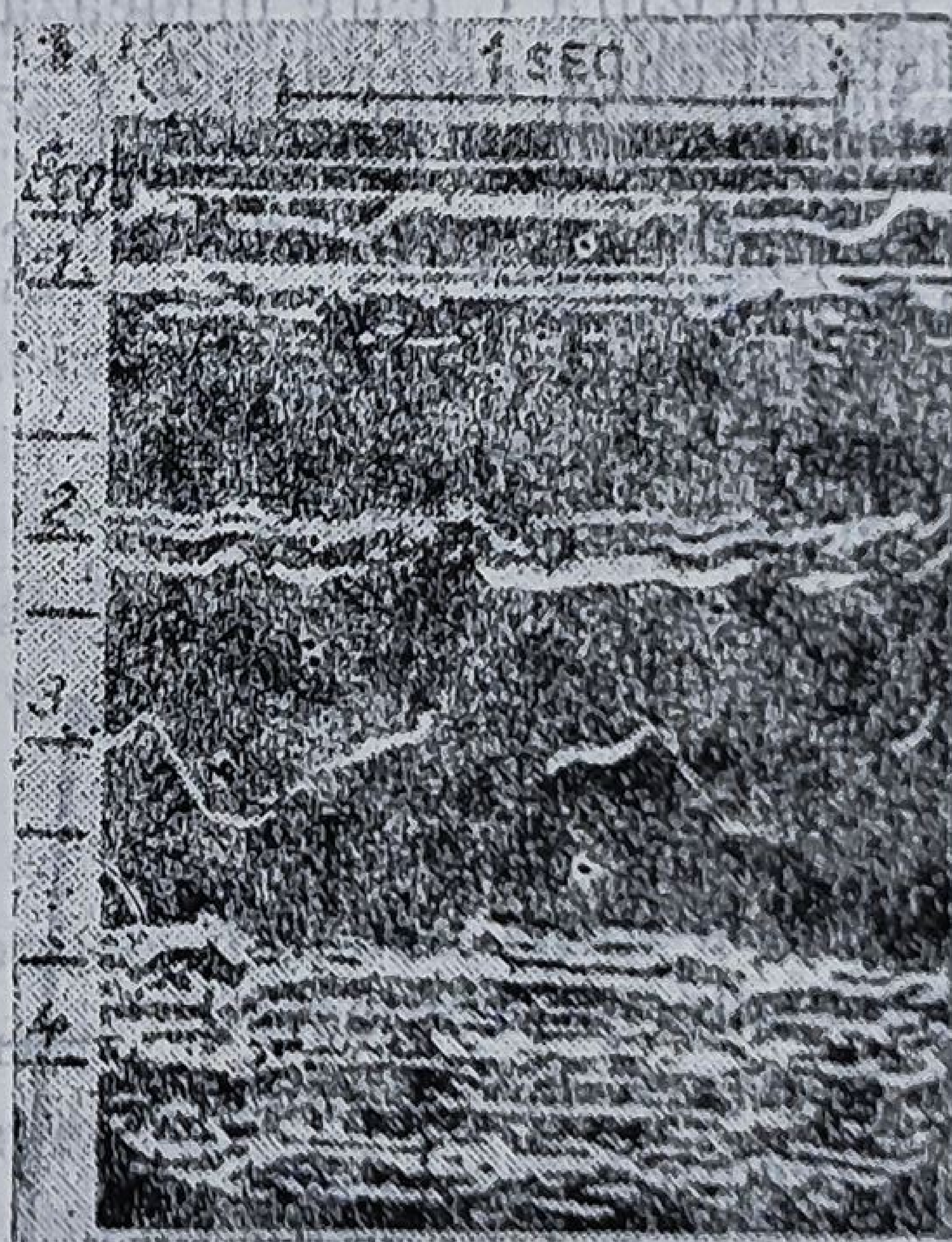


Fig. 2.15 — Echocardiogramă înregistrată cu ajutorul traducătorului îndreptat postero-lateral, plasat în spațiul 3—5 intercostal parasternal stîng. Ultrasunetele întîlnesc și se reflectă din ventriculul drept (1), septul interventricular (2), valvula mitrală anterioară (3) și peretele ventricular stîng (4).

și pentru emiterea ultrasunetelor și pentru recepția lor. Înscrierea echocardiogramei permite precizarea poziției valvulelor în diferite faze ale ciclului cardiac, depistarea afecțiunilor valvulare, aprecierea grosimii pereților cardiaci ș.a.

Balistocardiograma. Reproduce mișcările longitudinale de recul ale corpului în legătură cu ejecția și alte fenomene ale ciclului cardiac (vezi pag. 156).

ORGANIZAREA ANATOMICĂ ȘI CELULARĂ A INIMII

Inima este cuprinsă în *pericard*, un sac fibros cu două foițe una *viscerală* și alta *parietală*, între care există o *cavitate virtuală* ce conține o cantitate mică de lichid vîscos cu proprietăți lubrefiante. Pericardul îngrădește expansiunea diastolică, ferind ventriculele de supraîncărcare. Pentru cel drept acesta înseamnă și o prevenire a unei congestii pulmonare, limitînd cantitatea de sînge expulzată în plămîni prin arterele pulmonare.

Absența congenitală a pericardului poate trece neobservată ceea ce demonstrează importanța lui redusă în condiții hemodinamice normale.

Pericardul poate fi supus unor procese inflamatorii (pericardite) în care excesul de lichid intrapericardic afectează umplerea diastolică, sau poate deveni mai fibros și mai puțin extensibil, cu efect asemănător.

Inima este formată din *țesut muscular* adult sau contractil, miocardul propriu-zis, și *țesut embrionar*, care nu are proprietăți contractile dar asigură automatismul și contractilitatea cardiacă ; conține și formațiuni nervoase ce constituie inervația intrinsecă.

MIOCARDUL CONTRACTIL

Este format dintr-o porțiune atrială și una ventriculară, mai dezvoltată. Între structura lor nu există deosebiri decît în privința masei și capacității de contracție, cele ale atriilor fiind mai mici. Atît atriile cît și ventriculele sînt formate din musculatură striată.

Musculatura atriului stîng și drept este formată dintr-un strat muscular superficial (oblic) și unul profund, propriu pentru fiecare atriu, cu fascicule musculare orientate cu aproximație perpendicular pe cel superficial.

Atriile sînt mai degrabă *receptori de volum* decît pompe pentru sînge, ceea ce se oglindește în pereții musculari slab dezvoltați comparativ cu ventriculele, realizînd o forță de contracție care contribuie la debitul cardiac doar cu 15—20%. Volumul de sînge pe care îl acumulează este însă mai mare decît cel al ventriculelor, realizînd o rezervă de sînge. Pereții ventriculari au musculatură mai puternică. Cel stîng este mai dezvoltat, avînd de învins în aortă o presiune mai mare. Ventriculul stîng este de două ori mai gros și de trei ori mai greu decît cel drept.

Atriile sînt separate de ventricule printr-un perete de țesut conjunctiv dens. Orificiile atrio-ventriculare și cele sigmoide, sînt înconjurate de *inele fibroase* pe care se inserează valvulele atrio-ventriculare și cele sigmoide (fig. 2.16). Pe inelele atrio-ventriculare se inserează, și fasciculele musculare spirale, superficiale și profunde. Din țesutul inelar atrio-ventricular stîng (din jurul valvulelor orificiului mitral) pornesc fasciculele bulbo-spirale și

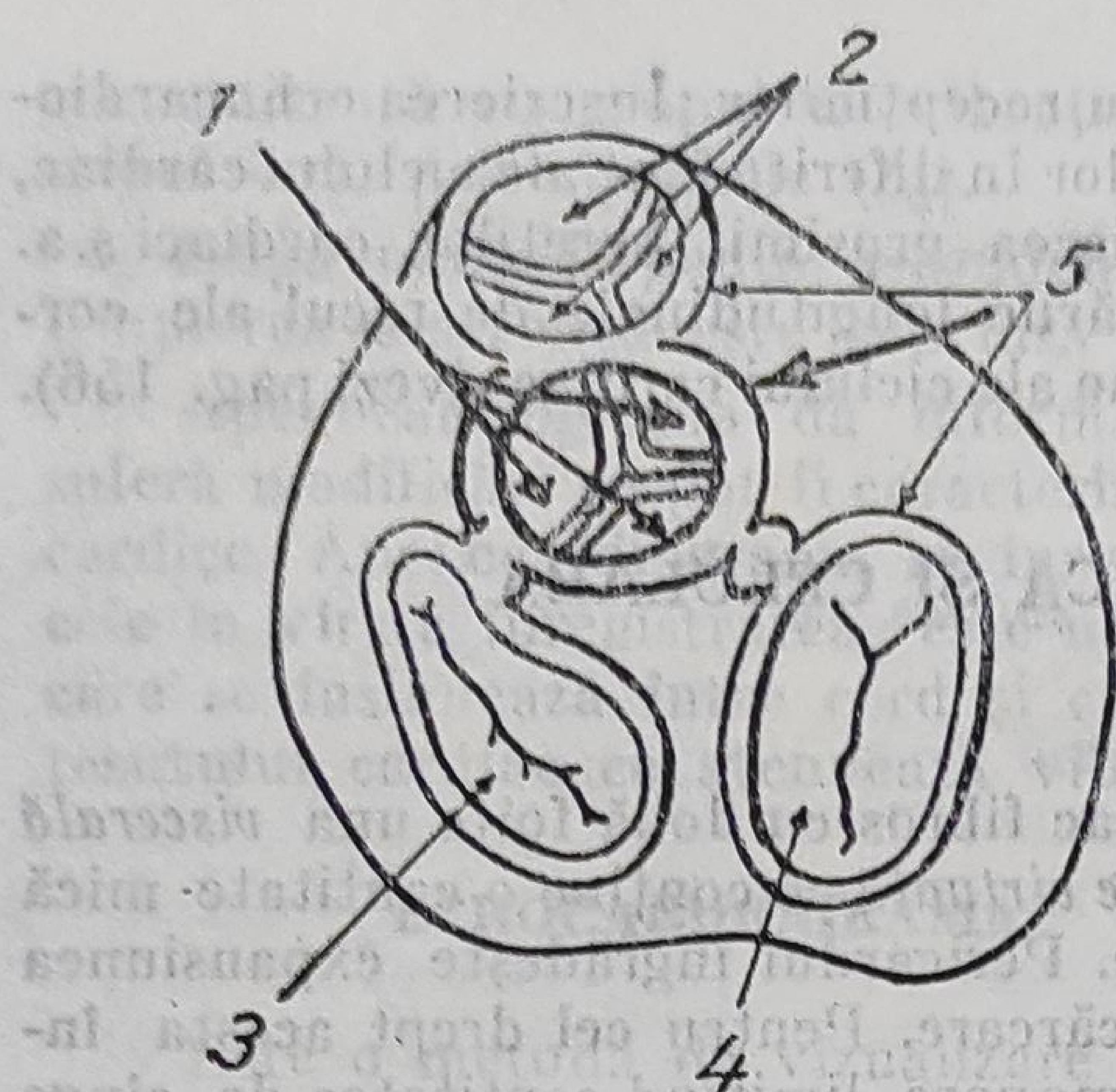


Fig. 2.16 — Valvulele aortice (1), pulmonare (2), mitrale (3), tricuspide (4) şi inelele fibroase (5).

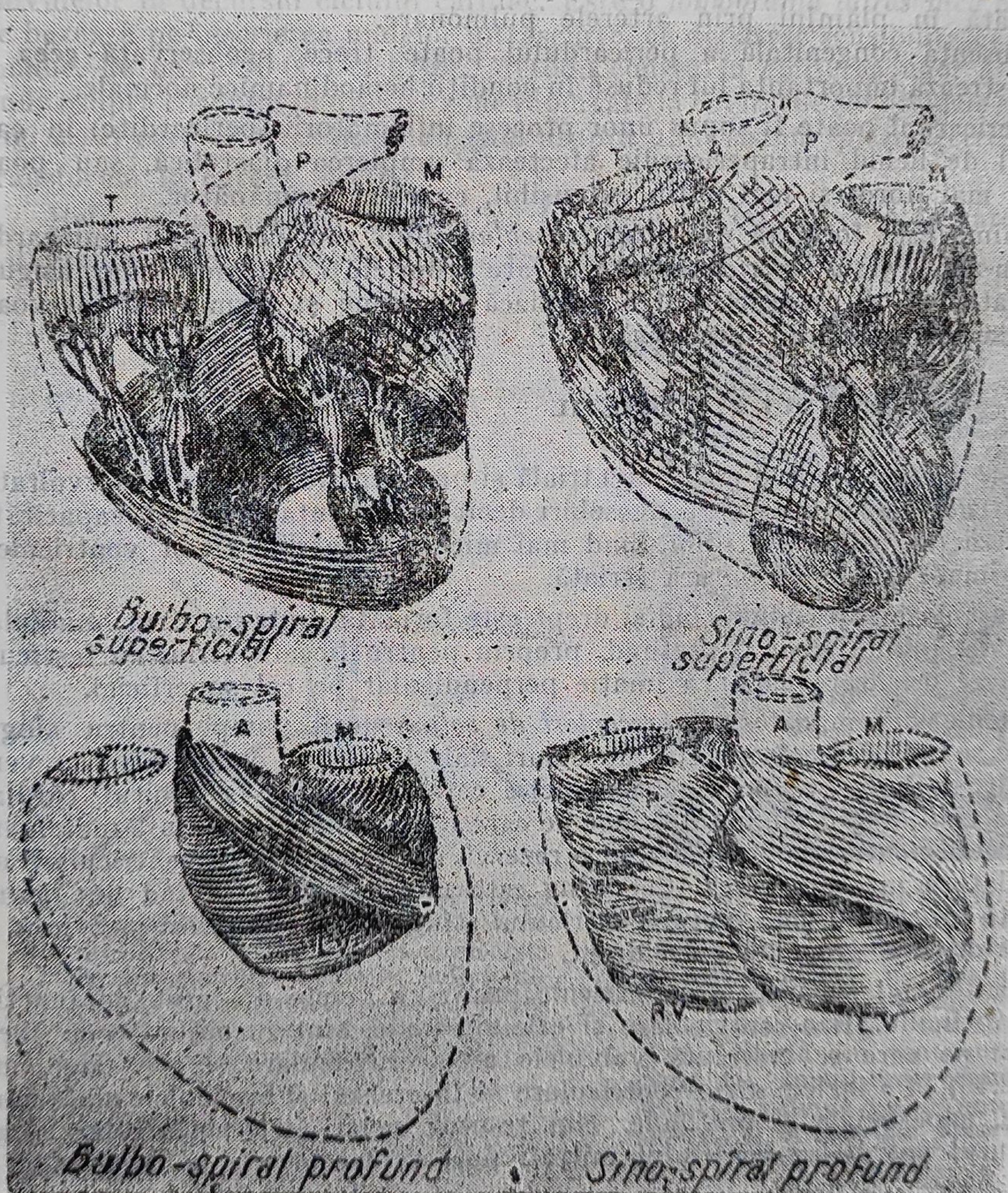


Fig. 2.17 — Fascicule musculare miocardice. (din Best şi Taylor).

din cel inelar atrio-ventricular drept (din jurul orificiului tricuspid) cele sino-spirale, care, fiecare, sînt organizate în două straturi, superficial și profund.

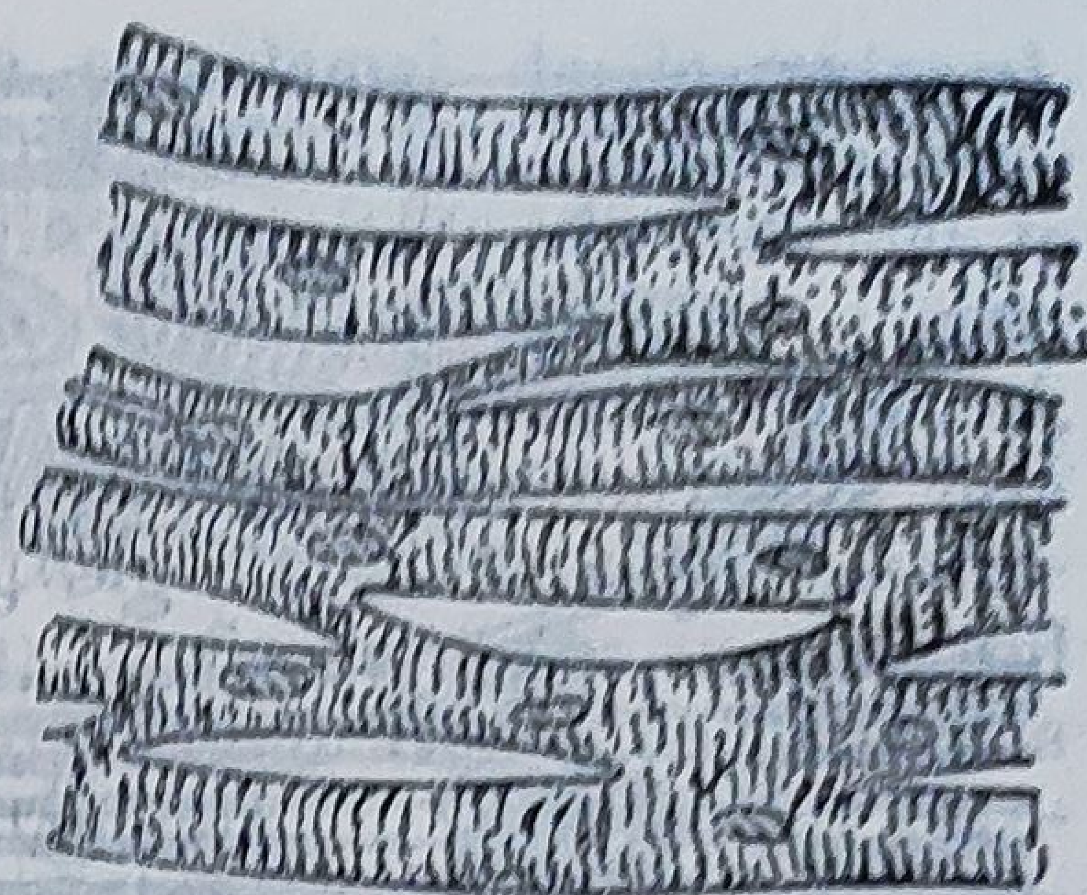


Fig. 2.18 — Structura sincițială a miocardului (după Best și Taylor).

Fasciculul bulbo-spiral superficial înconjoară ambii ventriculi, cel profund doar pe cel stîng, care este mai puternic. Cele sino-spirale superficial și profund intră în structura ambilor ventriculi. Fiecare descind în spirală, avînd o orientare oblică spre apex (fig. 2.17).

Structurile superficiale scurtează diametrul bază-apex, în timpul fazei de contracție izovolumetrică. Ventriculele devin din ovoide mai sferice, fără să-și reducă volumul, pînă la deschiderea valvulelor sigmoide. În faza de ejecție se scurtează diametrul transversal, prin scurtarea straturilor profunde. Din cauza ancorării pe artera aortă și pulmonară, în sistolă inima prezintă o rotație spre dreapta, ventriculul stîng, mai masiv, venind mai mult în contact cu peretele toracic, ceea ce, împreună cu forma mai sferică pe care o ia miocardul produce *șocul apexian*. Rotația miocardului este însă atenuată datorită orientării spirale a straturilor musculare și a contracției în sens opus fasciculelor musculare.

Suprafața internă a atriilor, ventriculelor și a valvulelor este acoperită de un strat de țesut conjunctiv care formează *endocardul*. Un strat conjunctiv extern formează *epicardul*.

Structura miocardului contractil. Fasciculele musculare sînt formate din *fibre miocardice*, care sînt anastomozate cap la cap și lateral, formînd un *sincițiu funcțional* (fig. 2.18).

Fibrele miocardice sînt formate din *celule*, care sînt așezate în serie și anastomozate lateral, delimitate de *discurile intercalate* (fig. 2.19), formațiuni proprii miocardului.

Discurile intercalate prezintă două membrane paralele, *fascia aderens*. De-a lungul acestor fascii se întîlnesc porțiuni de discontinuitate, *nexusuri*, formate din contopirea a două fascii alăturate, care permit comunicarea între două celule.

Miocardul funcționează ca un sincițiu deoarece canalele pe care le formează *nexusurile* permit cu ușurință transferul ionic de la o celulă la alta. Miocardul este astfel un sincițiu funcțional dar nu morfologic, fiind format din celule separate de discurile intercalate.

Pe *fascia aderens* în porțiunea care privește citoplasma se mai pot distinge la microscopia electronică formațiuni mai compacte, *desmosomi*, care formează *macula dersa*, cu semnificație funcțională încă necunoscută.

Sarcomerul. Celulele care intră în structura fibrei musculare sînt la rîndul lor formate din sarcomeri, unități funcționale ale miocardului. Sarcomerul este delimitat de o membrană, *sarcolema*, care trimite în intimitatea sarcomerului invaginații ce formează *sistemul „T"* Sarcolema delimitează *sarcoplasma* (citoplasma). Aceasta conține numeroase *mitrocondrii* (30—40% din

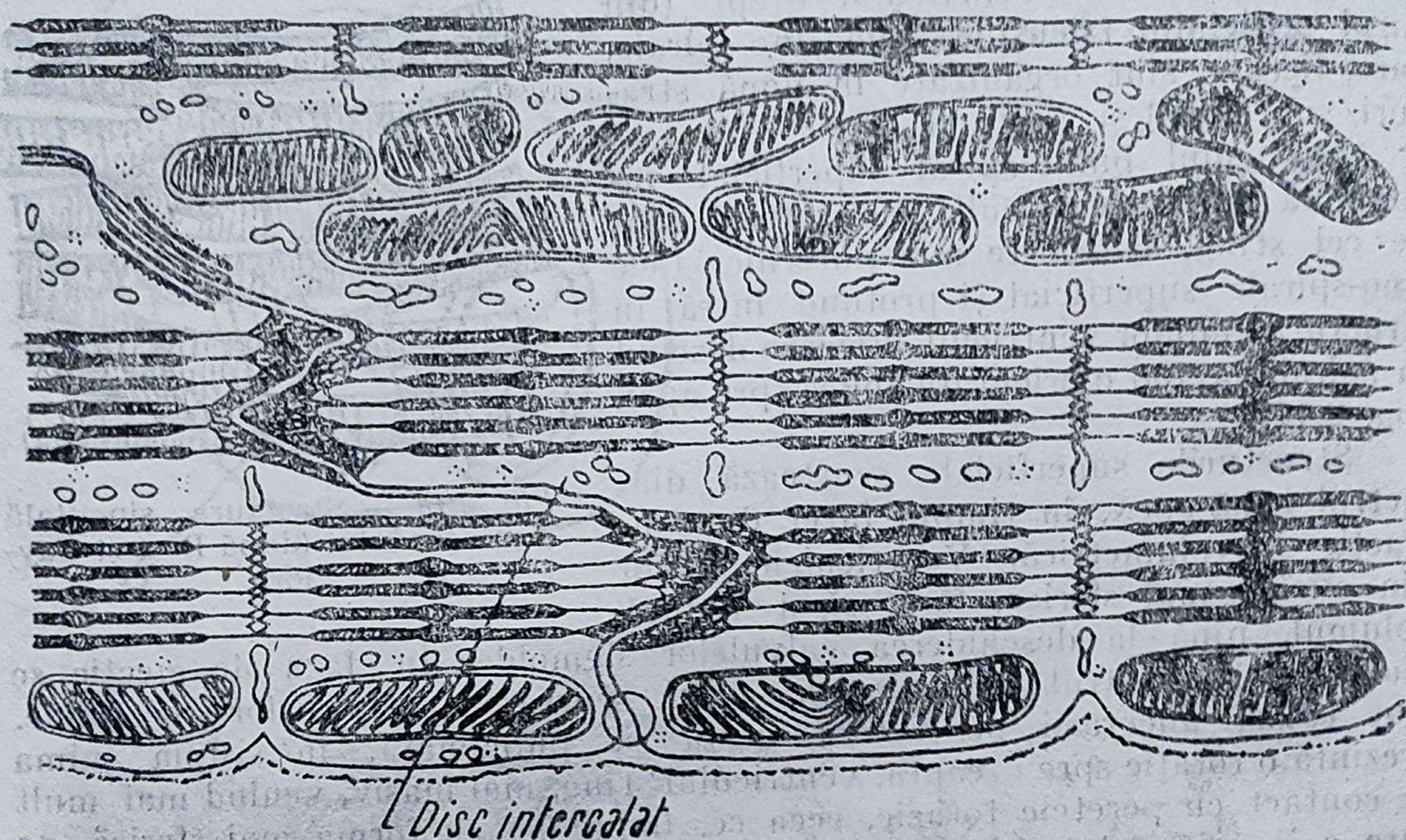


Fig. 2.19 — Structura electronmicroscopică a miocardului contractil cu discuri intercalate vizibile (după Ganong).

masa lui), un *reticul sarcoplasmatic* și *proteine*, ce se împart în contractile (miozina și actina) și *modulatoare* (trompomiozina și troponina) (fig. 2.20).

Sarcolema este o membrană dotată cu numeroase proprietăți funcționale. În structura ei intră *receptori*, ca de exemplu, beta-receptorii pentru stimulii adrenergici (noradrenalina și adrenalina). Există și alți receptori membranari. Sarcolema conține ATP-aze (enzime), ce folosesc energia din ATP pentru transportul activ de diferiți ioni, ca ATP-aza Na-K dependentă, ce realizează efluxul sodiului și influxul potasiului în raport de 3 Na pentru 2 K, intervenind astfel și în polarizarea membranei, ATP-aza implicată în transportul cuplat al Ca și Na ș.a. Prin echipamentul enzimatic bogat sarcolema are deci un rol important în excitația și consecutiv contracția miocardului.

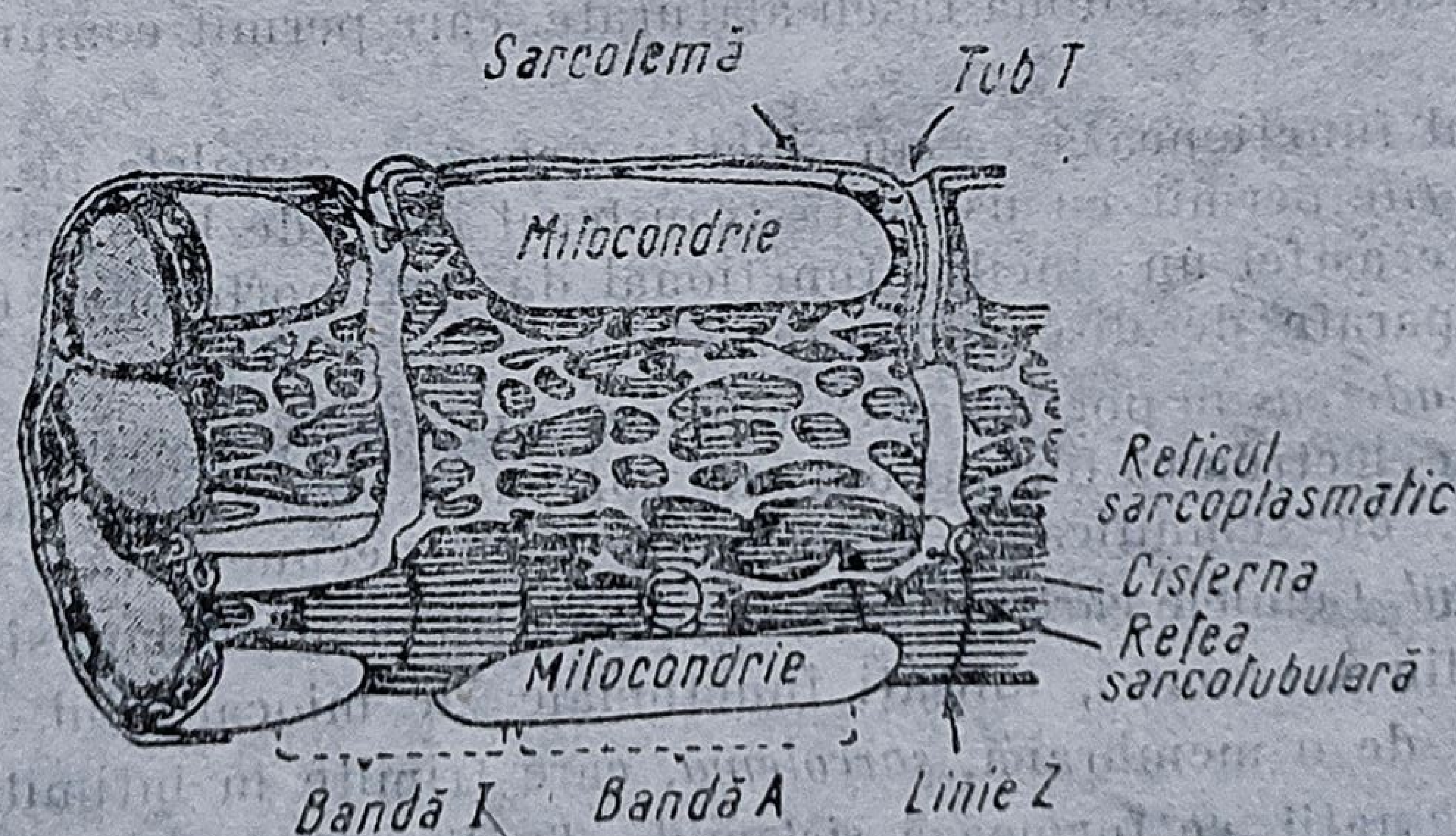


Fig. 2.20 — Imagine electronmicroscopică a fibrei musculare (după Katz).

Sistemul „T“ transmite prin invaginațiile sarcolemei, de la extremitatea sarcomerului excitația la cisterna subsarcolemală și consecutiv la proteinele modulatorii și contractile. Nu există o discontinuitate a sarcolemei la acest nivel. Sistemul „T“ conține lichid extracelular.

Reticulul sarcoplasmatic prezintă porțiuni rugoase, cu numeroși ribozomi, cu funcția de a sintetiza proteinele sarcomerului. La contracție participă însă cel neted, care îndeplinește diferite funcții. Este format dintr-o *rețea sarcotubulară*, cu un bogat flux ionic, în special influx de Ca, introdus cu ajutorul unei ATP-aze, și din *cisterna subsarcolemală* (corespunzătoare cu cisterna terminală din mușchiul scheletic), ce este o prelungire în vecinătatea sistemului „T“ (vezi fig. 2.20). Acestea au un rol important în transmiterea excitației la proteinele contractile ale miocardului. Pe secțiune, la microscopul electronic, sistemul „T“ și cisterna subsarcolemală, împreună cu cea, din sarcomerul învecinat pot apărea ca o formațiune de trei vezicule (fig. 2.21), fiecare cu membrană proprie, denumită *triadă*, sau dacă tubul T este în relație cu o singură cisternă, *diadă*.

Proteinele contractile. Proteinele contractile sînt filamentele de *miozină* și *actină*, aliniate longitudinal și suprapuse parțial de-a lungul sarcomerului (cum au dovedit în anii 50 Huxley și Hanson), într-un fel care explică striațiunile observate de mult la lumina polarizată și confirmate prin microscopie electronică și difracție de raze X.

Miozina este o proteină cu greutate moleculară mare (480 000 daltoni), dispusă longitudinal ca filamente groase, orientate paralel, care ocupă locul central al unui sarcomer.

Actina are o greutate moleculară mai mică (142 000 daltoni). Filamentele subțiri de actină se inseră la extremitățile sarcomerului, limitate de două linii Z. Ele pătrund printr-o interdigitație între filamentele de miozină, care ocupă un loc central, cu care se suprapun parțial, conferind aspectul striat transversal al sarcomerului. În zona centrală a sarcomerului filamentele de miozină și actină se suprapun parțial și formează o bandă mai întunecată, denumită banda A, anizotropă, deoarece este mai greu străbătută de lumina polarizată. În mijlocul acestei benzi, în stare de relaxare filamentele de actină nu vin în contact, fiind prezente

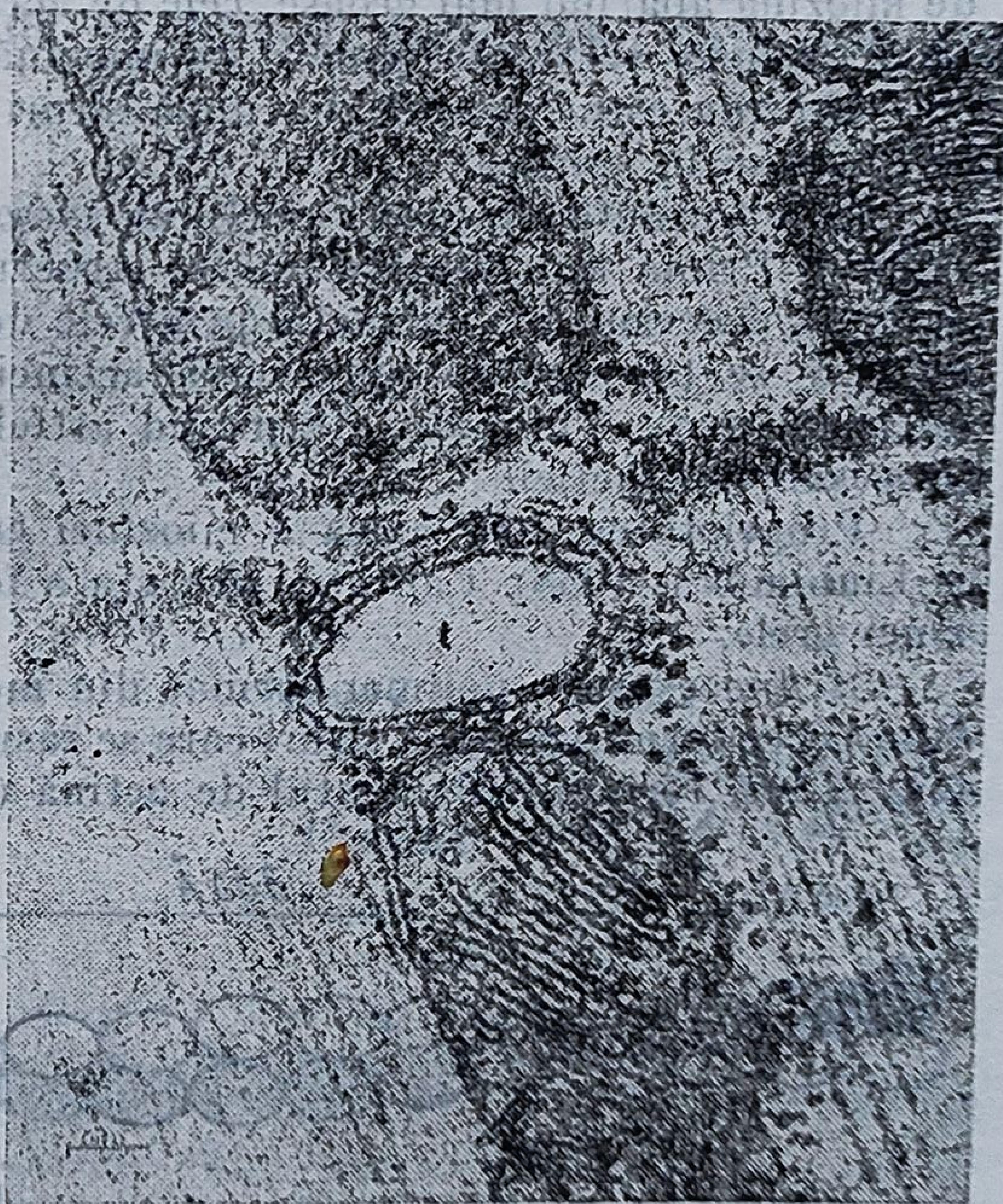


Fig. 2.21 — Secțiune prin sistemul „T“ (t) înconjurat parțial de două cisterne subsarcolemale a căror membrane nu sînt în contact intim cu a sistemului T. Mito — mitocondrii. Se disting: linia Z, banda I și A (din Katz, 1975).

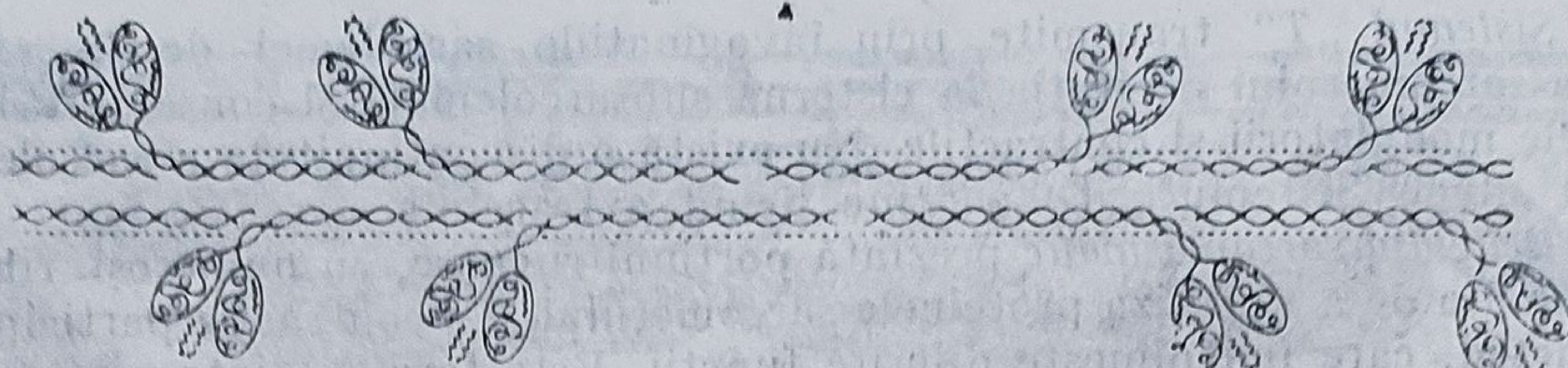


Fig. 2.22 — Miozina are o structură alungită, formată din două lanțuri helicoidale împletite și la o extremitate o pereche de molecule globulare care fac parte din meromiozina grea. Moleculele de miozină sînt simetric organizate față de mijlocul filamentului (după Katz).

doar filamentele de miozină și din această cauză apare o bandă ceva mai transparentă, denumită banda *H*. Capetele mediane ale filamentelor de miozină se întîlnesc și determină în mijlocul zonei *H* o linie mai întunecată denumită *M*.

La extremitatea sarcomerului există exclusiv filamente de actină. Acestea se inseră pe linia *Z*. Din această cauză apare o zonă mai transparentă la lumina polarizată, denumită banda *I* (izotropă). Printr-o secțiune transversală a miocardului executată la nivelul zonei *I* apar astfel exclusiv filamente de actină, într-o formă mai puțin organizată. Dacă secțiunea este efectuată la nivelul benzii *A*, în care sînt prezente și filamente de miozină și filamente de actină, acestea apar organizate în forme *hexagonale* multiplicate, secțiunile de miozină apărînd mai groase, cele de actină mai subțiri. În zona centrală *H* apar exclusiv secțiunile groase de miozină.

Miozina este formată din două șiruri de filamente de proteine lungi ce se răsucesc în spirală.

Este formată din două porțiuni, *meromiozina ușoară* și *meromiozina grea* (MMG). Prima îndeplinește un rol structural de susținere. Ultima participă activ în procesul de contracție prin cele două formațiuni globulare (fig. 2.22) cu care se termină în apropierea actinei. Terminațiile globulare de MMG au proprietate ATP-azică, furnizînd astfel din ATP energia necesară pentru procesul contracției.

Proprietatea ATP-azică a miozinei este de mult cunoscută (Engelhard și Liubimova, 1938). Calitatea aceasta a fost atribuită, mai recent, meromiozinei grele.

Actina este un polimer format din monomeri de proteine globulare (actina G) ce formează două șiruri care se răsucesc după fiecare al 9-lea monomer (fig. 2.23), formînd filamentul de actină (actină F).

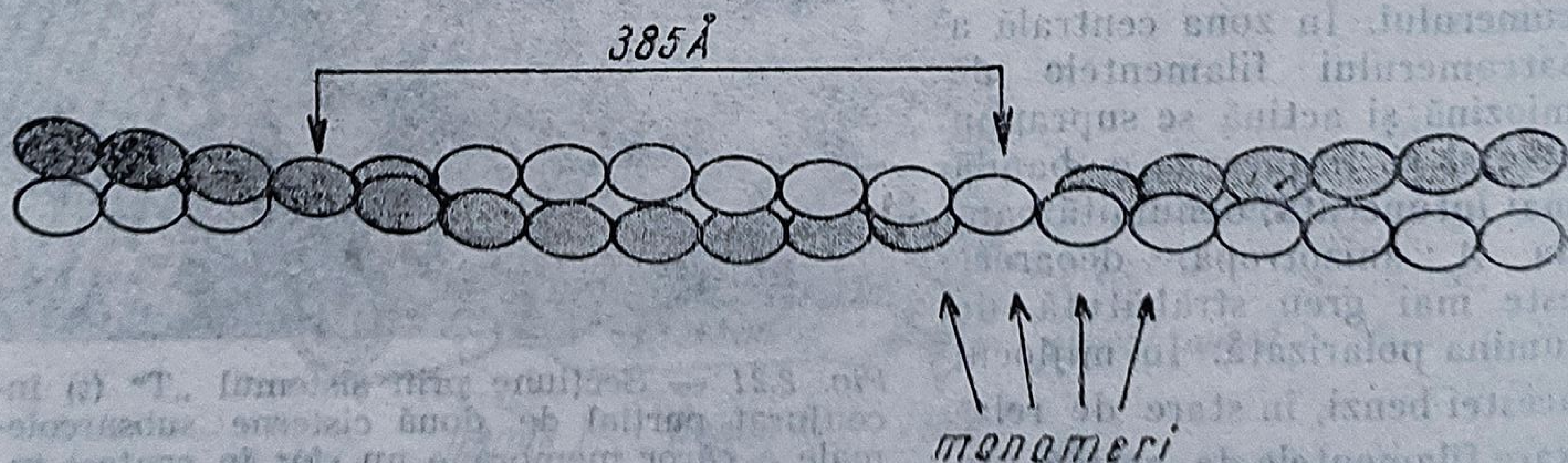


Fig. 2.23 — Polimer de actină format din două lanțuri de monomeri globulari, care se răsucesc.

Este format din celule primitive care asigură *automatismul* și contribuie la *conductibilitate*. Celulele embrionare formează țesutul nodal, fasciculul His cu ramurile lui (fig. 2.24), celulele Purkinje și cele de tranziție.

Țesutul nodal este format din nodulul Keith și Flack sau *sino-atrial* (nSA) și din nodulul Aschoff-Tawara sau atrio-ventricular (nAV).

Nodulul SA conține celule P, denumite astfel pentru că au calitate de *pacemaker*, sînt palide și primitive. Nodulul sino-atrial (nSA) este situat la locul de vărsare a venei cave superioare și inferioare în atriul drept.

Nodulul atrio-ventricular (nAV) este situat în regiunea atrio-ventriculară, spre atriul drept.

Nodulul AV se continuă cu fascicul His ce străbate stratul de celule conjunctive care desparte atriile de ventricule. După un scurt traiect interventricular se împarte în două ramuri, dreaptă și stîngă. Ramurile fasciculului His se continuă cu rețeaua Purkinje. Aceasta ajunge printr-o rețea de celule de tranziție în contact intim cu musculatura ventriculară, la care excitația este transmisă simultan.

Inervația intrinsecă a inimii. La broască, inima este caracterizată prin prezența unor grupuri de celule nervoase care formează :

a) — ganglionul Remak, situat în grosimea sinusului venos, care îndeplinește funcția unei încăperi cardiace asemănătoare atriului ;

b) — ganglionul Ludwig, din peretele interatrial, este inhibitor ;

c) — ganglionul Bidder, de la nivelul despărțirii atrio-ventriculare (fig. 2.25).

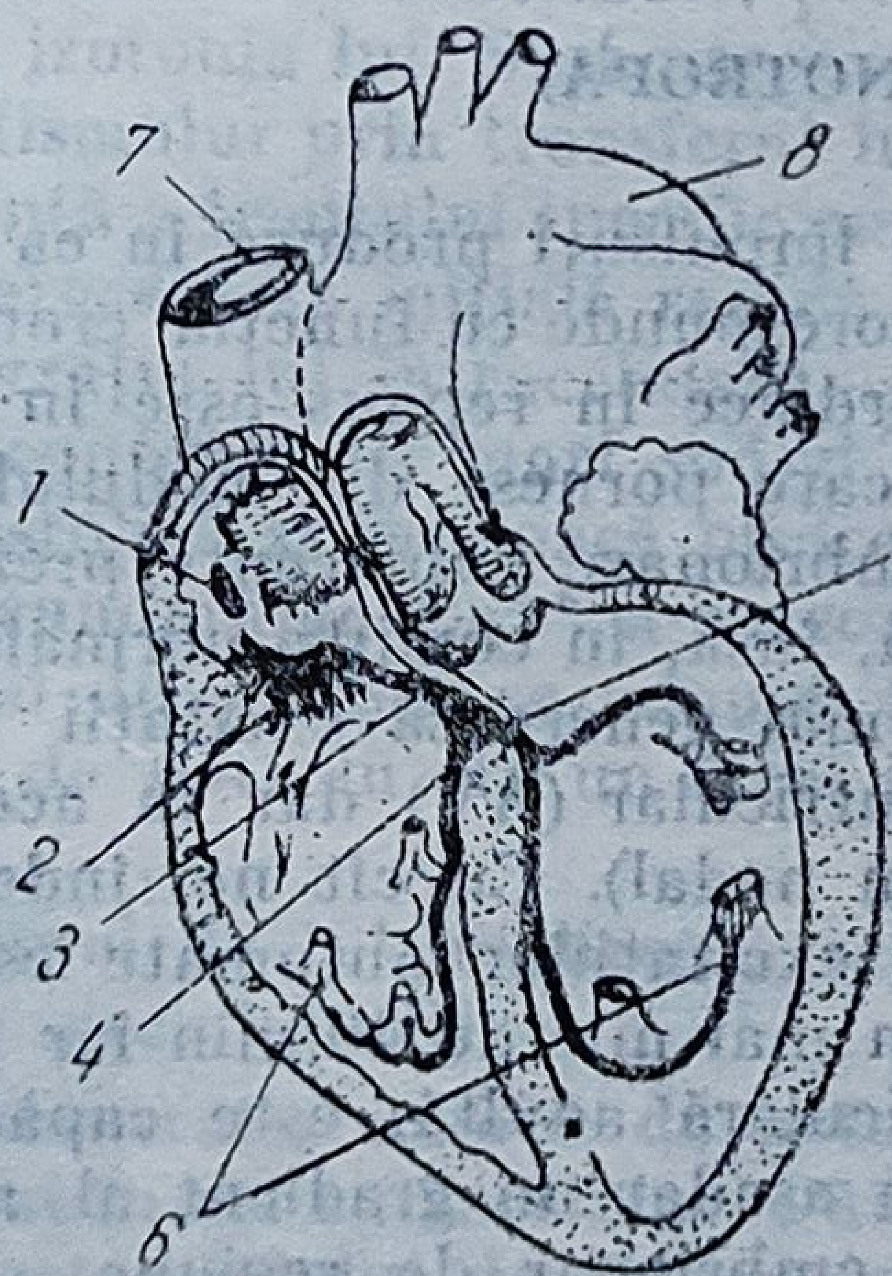


Fig. 2.24 — Țesutul embrionar cardiac. 1 — Nodulul sino-atrial ; 2 — nodulul atrio-ventricular ; 3 — fasciculul His ; 3—4 — ramuri ale fasciculului His ; 6 — rețeaua Purkinje ; 7 — vena cavă superioară ; 8 — aorta (după Ganong).

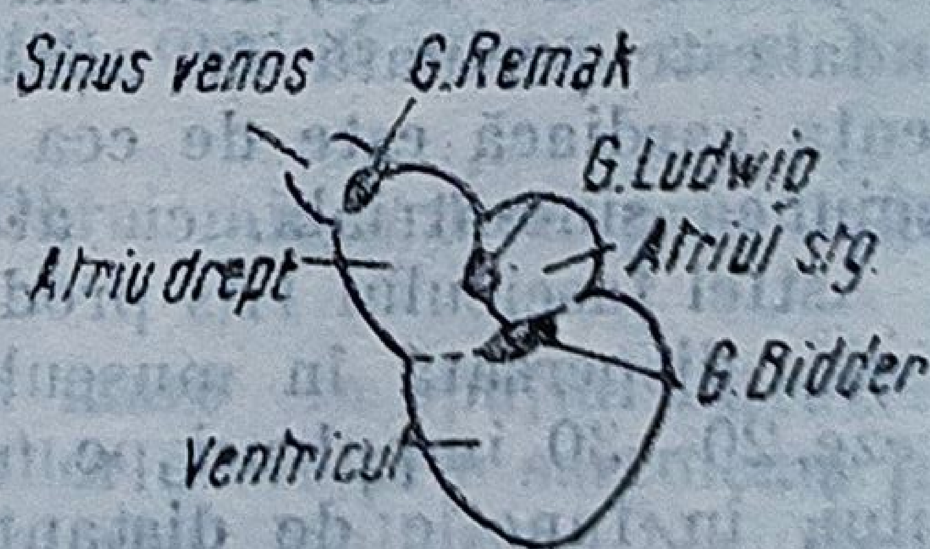


Fig. 2.25 — Ganglionii inimii de broască.

Repartiția acestor ganglioni este asemănătoare cu țesutul cardiac specific, ceea ce a produs unele confuzii în privința interpretării importanței lor funcționale.

La *mamifere*: corpurile (somele) neuronale sînt răspîndite în întregul cord, fiind totuși mai numeroase în țesutul embrionar specific. Reprezintă somele celui de al doilea neuron vegetativ periferic. Ventriculul este sărac în neuroni, corespunzător cu o inervație vagală săracă, aspect important din punct de vedere funcțional. Miocardul conține și terminațiile neuronale ale deutoneuronilor simpatici.

PROPRIETĂȚILE MIOCARDULUI

Proprietățile miocardului sînt :
1. automatismul (cronotropismul) ;
2. conductibilitatea (dromotropismul) ;
3. excitabilitatea (batmotropismul) ;
4. contractilitatea (inotropismul).

Unele proprietăți (2, 3, 4) sînt comune cu ale altor țesuturi musculare (m. scheletică, m. netedă). Automatism are și musculatura netedă intestinală, însă cu alt caracter.

Diferiți agenți fizici, electrici, umorali, impulsuri nervoase, pot influența aceste proprietăți printr-o acțiune cronotropă, dromotropă etc., negativă sau pozitivă. De exemplu, excitația simpatică are o acțiune cronotropă, inotropă etc. pozitivă.

AUTOMATISMUL (FUNCȚIA CRONOTROPA)

Inima se contractă ritmic datorită unor impulsuri produse în ea însăși, fenomen denumit automatism cardiac, care corespunde cu funcția cronotropă. Frecvența normală a excitațiilor ritmice cardiace în repaus este în jur de 75 minut și este determinată de excitații care pornesc din nodulul Keith și Flack (*pacemaker*). Regiunile specifice embrionare subiacente prezintă și ele automatism cardiac, care nu se manifestă, însă, în condiții normale. Cînd dintr-o cauză sau alta, nodulul sinusal nu mai generează excitații ritmice, comanda este preluată de nodulul atrio-ventricular (AV) dar în acest caz frecvența cardiacă este de cca 40/min (ritm nodal). Cu cît ne îndepărtăm de regiunea sino-atrială, cu atît frecvența excitațiilor automate este mai mică. Astfel fasciculul His produce un ritm mai mic de 40/min iar rețeaua Purkinje, dispersată în musculatura ventriculară adultă, este capabilă să genereze 20—30 impulsuri pe minut. Există așadar un gradient al automatismului, în funcție de distanța țesutului embrionar de regiune sinusală.

Automatismul cardiac poate fi pus în evidență înlăturînd inervația extrinsecă a inimii (prin secționarea tuturor eferențelor vegetative). Dovada cea mai evidentă a automatismului constă însă în faptul că inima poate să se contracte automat și *in vitro*. Păstrarea automatismului *in vitro* este cu atît mai pretențioasă cu cît cordul se află pe o scară de evoluție mai avansată.

Activitatea inimii *in vitro*. Activitatea inimii *in vitro* poate fi realizată prin perfuzie cu un lichid adecvat. Acesta asigură totodată și manifestarea celorlalte proprietăți, conductibilitatea, excitabilitatea și contractilitatea.

De fapt granița dintre aceste proprietăți este utilă mai mult din motive didactice de sistematizare decît corespunzătoare unei realități stricte.

Lichidul de perfuzie acționează prin calitățile lui fizice (presiune mecanică și temperatură) și componentele lui, ce trebuie să realizeze o anumită concentrație osmotică, un pH și un mediu ionic corespunzător și să asigure un substrat energetic adecvat.

Presiunea intracardiacă constituie un excitant al contracțiilor și este asigurată de volumul lichidului de perfuzie. Prin această presiune se realizează raporturi spațiale dintre miofilamentele de actină și miozină compatibile cu contracția.

Temperatura lichidului de perfuzie a poikilotermelor compatibilă cu activitatea inimii este între 0 și 42°C. Pentru homeoterme temperatura minimă necesară este mai mare.

Izotonia cu țesutul miocardic necesară pentru menținerea automatismului este realizată de o concentrație a substanțelor dizolvate, corespunzătoare cu a serului fiziologic (0,92% NaCl).

pH-ul compatibil cu activitatea inimii este asigurat prin adăugarea unor substanțe tampon. Un pH alcalin mărește frecvența, pentru că scurtează diastola. Prelungește însă sistola. Acidifierea încetinește frecvența, scade forța de contracție, în situație extremă oprind inima în diastolă, deoarece hidrogen-ionii concurează fixarea de Ca^{++} pe troponina C.

Compoziția ionică. Ionii de Na^{+}, K^{+} și Ca^{++} sînt absolut necesari pentru menținerea funcției cardiace. Ei sînt adăugați lichidului de perfuzie sub formă de clorură de sodiu, de potasiu și de calciu. Necesitatea prezenței lor rezultă din rolul pe care aceștia îl au în procesul de excitație și contracție.

Ionii de *sodiu* contribuie, prin concentrația lor mare din lichidul de perfuzie, la izotonia lui. Sînt necesari însă și ca atare. Na^{+} contribuie la geneza automatismului prin transferul lui în mediul intracelular în faza de depolarizare lentă a țesutului specific embrionar. Contribuie și la excitația miocardului, deoarece faza inițială rapidă a depolarizării miocardice este produsă tot de penetrația lui intracelulară.

În concentrații mari sodiul deprimă miocardul, scade forța de concentrație sistolică și provoacă oprirea inimii în *diastolă*, efect explicat prin sărăcirea secundară în Ca^{++} a sarcoplasmei.

Ionii de *potasiu* se adaugă lichidului sub formă de clorură de potasiu. Excesul de potasiu are un efect inotrop negativ, oprind inima, ca și Na^{+}, în *diastolă*.

Efluxul de K^{+} realizează repolarizarea fibrei miocardice, prin îndepărtarea de sarcini pozitive.

Concentrația ionilor de potasiu este mai mare în spațiul intracelular, a sodiului în cel extracelular. Pătrunderea ionilor de K prin sarcolemă în perioada potențialului de repaus, are loc în schimbul ionilor de Na. Repartiția inegală intra-și extracelulară a ionilor de sodiu și potasiu este datorită unui proces activ realizat de ATP-aza Na^{+}-K^{+} dependentă din sarcolemă. Energia necesară pentru transferul prin membrană în afara celulei a ionilor de sodiu împotriva gradientului de încărcare este furnizată de ATP. Această pompă este electrogenă, pentru că schimbul se face între 3 Na^{+} care sînt îndepărtați din celulă contra a 2 K^{+} ce sînt introduși. ATP-aza Na-K dependentă este inhibată de glucozizii cardiaci (digitală, strofantină, oubaină) care scad numărul locusurilor de transfer. Efectul inotrop pozitiv al glucozizilor cardiaci s-ar

explica prin creşterea pe această cale a Na^{+} intracelular, care reţine şi un exces de Ca^{++}.

Ionii de *calciu* sînt adăugaţi perfuzantului sub formă de $CaCl_2$. Au un efect inotrop pozitiv, mărind amplitudinea contracţiei. În exces provoacă contractură miocardică oprind cordul în *sistolă*. Lipsa de Ca scade forţa de contracţie a miocardului oprind în cele din urmă cordul în diastolă. Penetraţia de Ca realizează platoul de depolarizare catacteristic miocardului. Excesul de Ca^{++} intracelular este prevenit de intervenţia unui sistem ATP-azic, care îl transferă în decursul perioadei de repaus în afara celulei în schimbul ionilor de sodiu.

Ca^{++} intracelular participă la procesul de contracţie miocardică prin legătura lui labilă cu troponina C, care, cum s-a amintit, poate fi blocată de un exces de hidrogen-ioni.

În lichidul de perfuzie pentru cordul de mamifer este necesară şi prezenţa unor *substanţe energetice*, îndeosebi de glucide, dar şi de lipide. Acesta are nevoie şi de oxigen, ce este asigurat prin perfuzie în coronare. Cordul poate fi perfuzat şi cu sînge oxigenat ca în preparatul Sarnoff.

Ca lichid de perfuzie poate fi folosită şi plasma defibrinată. Se întrebuinţează însă curent soluţie Ringer, Ringer-Locke sau Tyrode, care conţine substanţe necesare pentru păstrarea automatismului.

Pentru perfuzarea cordului de broască (de poikiloterme în general) se utilizează soluţie Ringer*, iar pentru homeoterme, soluţia Ringer-Locke sau Tryode. Faţă de soluţia Ringer-Locke, soluţia Tyrode conţine în plus, ca soluţie tampon, fosfat de sodiu şi clorură de magneziu.

Reanimarea inimii de om. Contracţiile automate ale inimii de om pot fi restabilite la cîteva ore după ce a fost extirpată (Kuliabko, 1902), dacă este perfuzată cu soluţie Ringer-Locke la 40°C sau cu sînge defibrinat. Reanimarea cordului uman oprit poate fi obţinută pompînd sub presiune sînge în capătul central al unei artere mari (Negovski). Sîngele astfel împins spre coronare şi probabil miocardul este stimulat mecanic. Astăzi, pentru restabilirea automatismului, în stopul cardiac se foloseşte masajul cardiac sau excitarea cu ajutorul unui defibrilator electric.

Geneza excitaţiilor automate

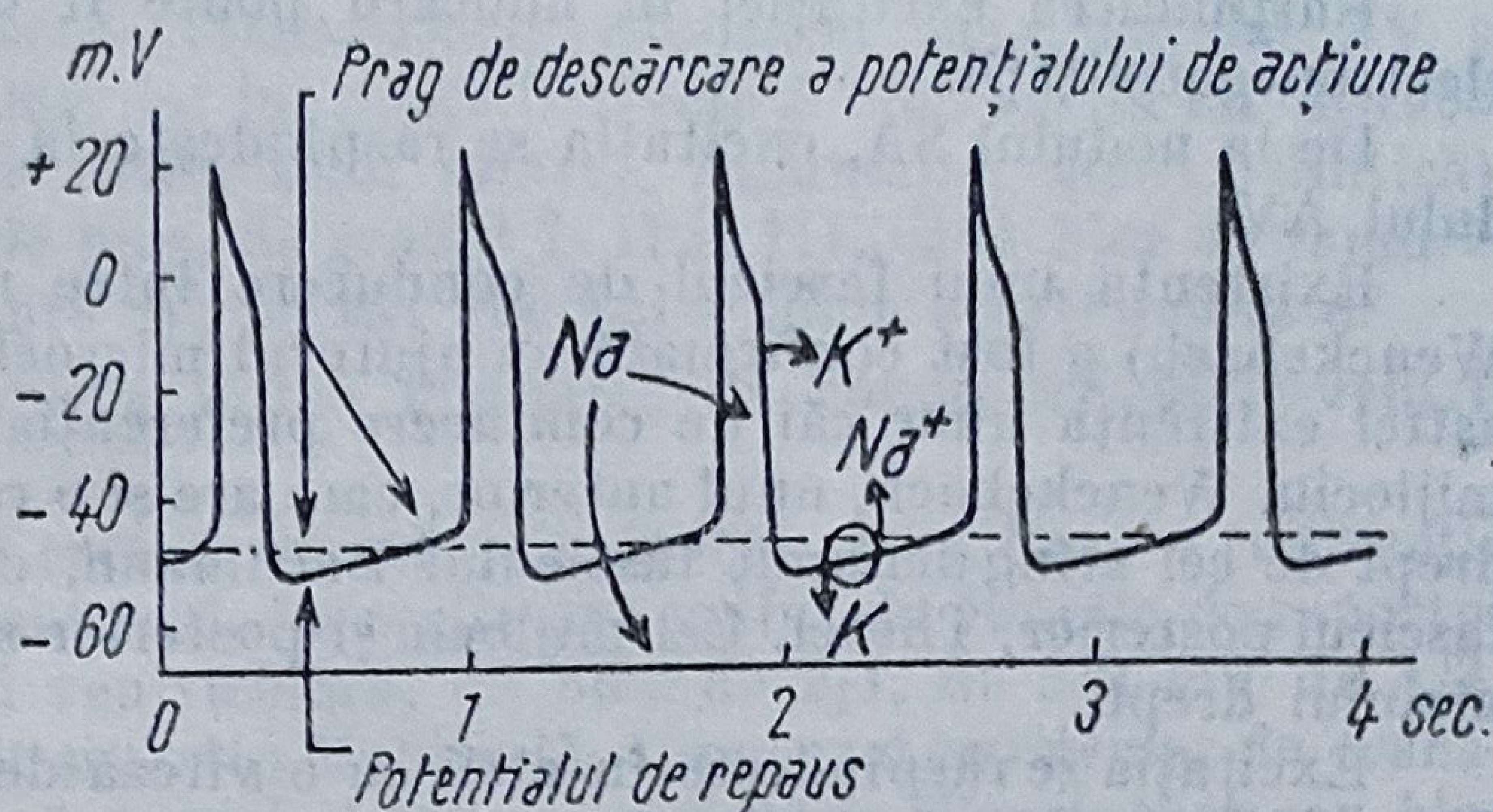
Excitaţiile automate se produc în ţesutul embrionar cardiac printr-un proces ciclic de depolarizare şi repolarizare membranară. Sînt reglate însă de sistemul nervos vegetativ prin terminaţiile simpatice şi parasimpatice, care le adaptează la condiţiile funcţionale ale organismului.

Depolarizarea succesivă ce produce autoexcitaţii ritmice în ţesutul cardiac specific se explică prin polarizarea imperfectă pe care o prezintă. În faza de repaus, ţesutul embrionar cardiac se depolarizează lent. La un moment dat depolarizarea ajunge la un *nivel critic*, după care urmează un vîrf de po-

---

* Soluţia Ringer :
NaCl 7,5 g
KCl 0,075 g
$CaCl_2$ 0,1 g
CO_3H^2 0,1 g
Apă dist. q.s. 1 000 g.

Fig. 2.26 — Geneza excitației automate.



tențial de acțiune (fig. 2.26). Un astfel de proces are loc mai rapid în nodulul SA. Și restul țesutului embrionar este dotat cu automatism, frecvența descărcărilor fiind însă mai mică, din cauza depolarizării lente care durează mai mult. Comanda ritmului cardiac este deținută astfel de nodulul sinusal, pentru că unda lui de excitație cuprinde tot miocardul și descarcă potențialul centrilor subiacenți înainte de a li se valorifica posibilitatea de descărcare spontană.

Depolarizarea lentă din faza de repaus, ca și cea bruscă ce generează vîrful de potențial se produc prin pătrunderea intracelulară a ionilor de sodiu, care scad potențialul intracelular negativ. Repolarizarea se produce printr-un eflux de ioni de potasiu.

Potențialul negativ de repaus al țesutului embrionar miocardic din nodulul SA este de 55—60 mV, față de 80—85 mV în miocardul adult (fig. 2.27) și de 90—100 mV în celulele Purkinje.

Vagul influențează prin intermediul acetilcolinei în sens negativ automatismul cardiac încetinind procesul de depolarizare pentru că scade permeabilitatea membranei. Digitalicele produc bradicardie prin același mecanism. Simpaticul are acțiune opusă, accelerînd penetrația ionilor de sodiu.

CONDUCTIBILITATEA (FUNCȚIA DROMOTROPĂ)

Conductibilitatea asigură răspîndirea excitației în întregul miocard. Ca și automatismul, conductibilitatea normală este asigurată de țesutul cardiac specific. În condiții normale, impulsul excitației ritmice ia naștere în sinusul venos în inima de broască și în nodulul sinusal (nSA) în inima de mamifer.

Conductibilitatea se poate pune în evidență prin ligaturile Stannius, constatîndu-se că impulsul urmat de contracție nu se transmite prin porțiunile în care aplicarea ligaturii a realizat o secțiune fiziologică.

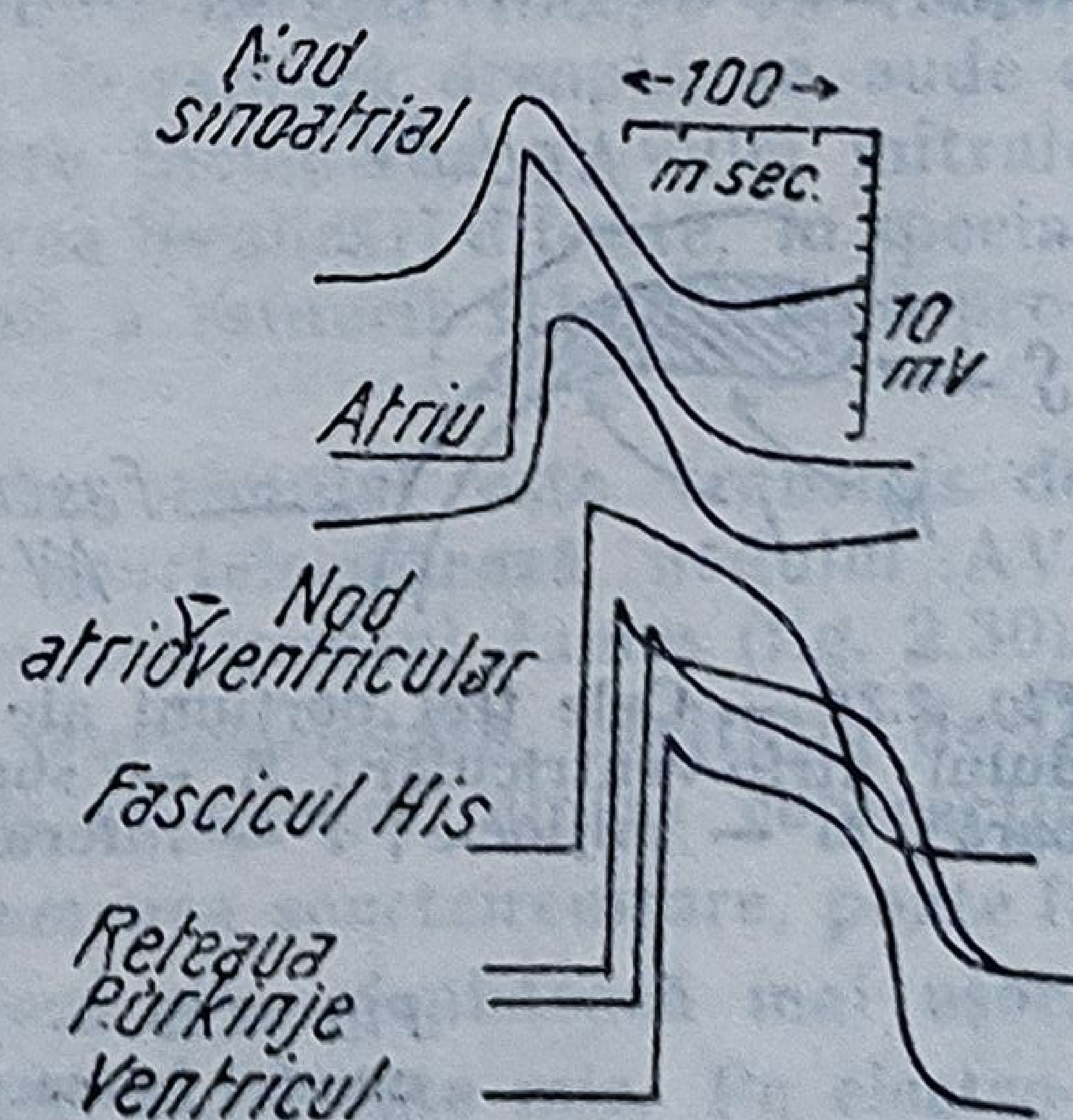


Fig. 2.27 — Potențialele de acțiune din miocard.

Răspîndirea excitaţiei în miocard poate fi urmărită după propagarea electronegativităţii.

De la nodulul SA, excitaţia se răspîndeşte în atrii, ajungînd apoi la nodulul AV.

Existenţa unui fascicul de conducere între nSA şi nAV (sugerată de Wenckebach) a fost confirmată cu ajutorul microelectrozilor. S-a demonstrat astfel existenţa unor căi de conducere preferenţială. S-a descris un fascicul mijlociu, Wenckebach, unul anterior, care are şi o ramificaţie care leagă atriul drept de cel stîng denumit fasciculul Bachmann, cu rol sincronizator, şi un fascicul posterior, Thorel. Cel mijlociu şi posterior se află exclusiv în peretele atriului drept.

Excitaţia se răspîndeşte în atrii cu o viteză de cca 100 cm/secp (Lewis). Răspîndirea undei de excitaţie este urmată la un interval scurt de contracţie atrială.

Excitaţia atrială este captată de nodulul atrio-ventricular (AV) şi transmisă la fasciculul atrio-ventricular His. Aceasta este singura cale normală ce leagă prin bariera de ţesut conjunctiv atriile de ventricule.

În nodulul AV excitaţia este propagată mai încet (20 cm/s), fapt care, asigură contracţia asincronă a atriilor şi ventriculelor. Decalajul astfel realizat (de 0,05 sec) este necesar pentru valorificarea pompei atriale care asigură un supliment de aflux sanguin ventricular.

Nodulul AV este format din porţiunile superioară, mijlocie şi inferioară (fig. 2.28). Porţiunea mijlocie prezintă cea mai înceată conducere, datorită depolarizării mai lente probabil printr-un influx mai lent de Na.

Din nodulul AV excitaţia se propagă prin fasciculul atrio-ventricular (His) prin două ramuri, dreaptă şi stîngă, cu viteză de 200—400 cm/sec, şi apoi în reţeaua subendocardiacă Purkinje, de unde ajunge la ventriculul contractil. Întîi se contractă celulele reţelei Purkinje şi apoi fibra musculară propriu-zisă. Prin reţeaua Purkinje excitaţia se transmite cu o viteză de 300—500 cm/sec. În miocard viteza de răspîndire a excitaţiei este mai mică de 50 cm/sec, ceea ce explică *asincronismul* cu care se contractă cele două ventricule în blocul de ramură dreaptă sau stîngă. Miocardul este deci activat succesiv, excitaţia ajungînd din nSA în porţiunile subiacente după diferite intervale de timp (fig. 2.29).

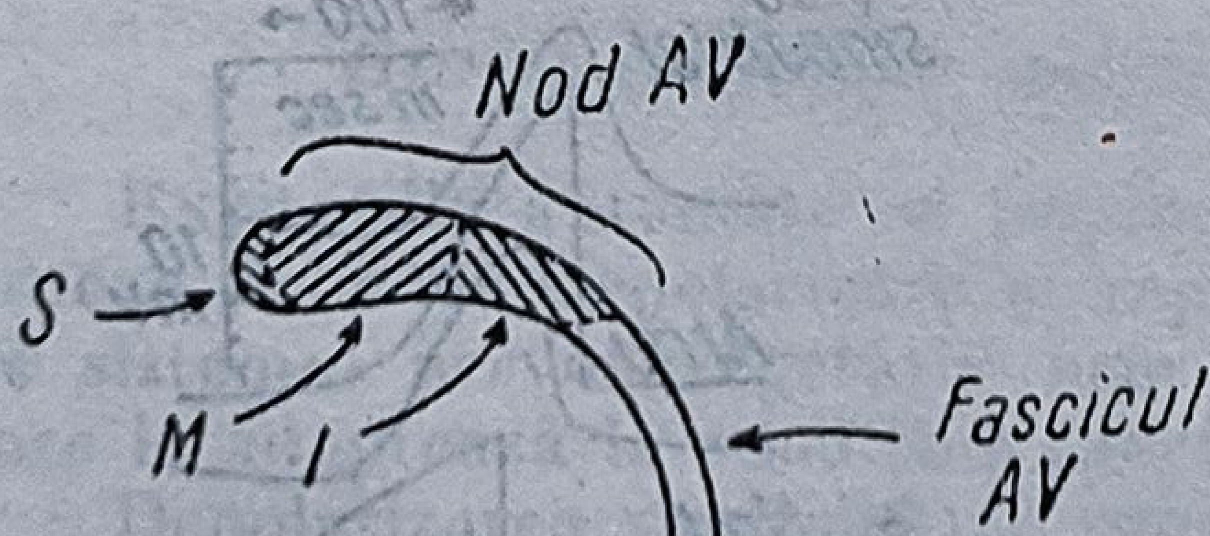


Fig. 2.28 — Cele trei porţiuni ale nodului atrio-ventricular: S — superioară; M — mijlocie; I — inferioară.

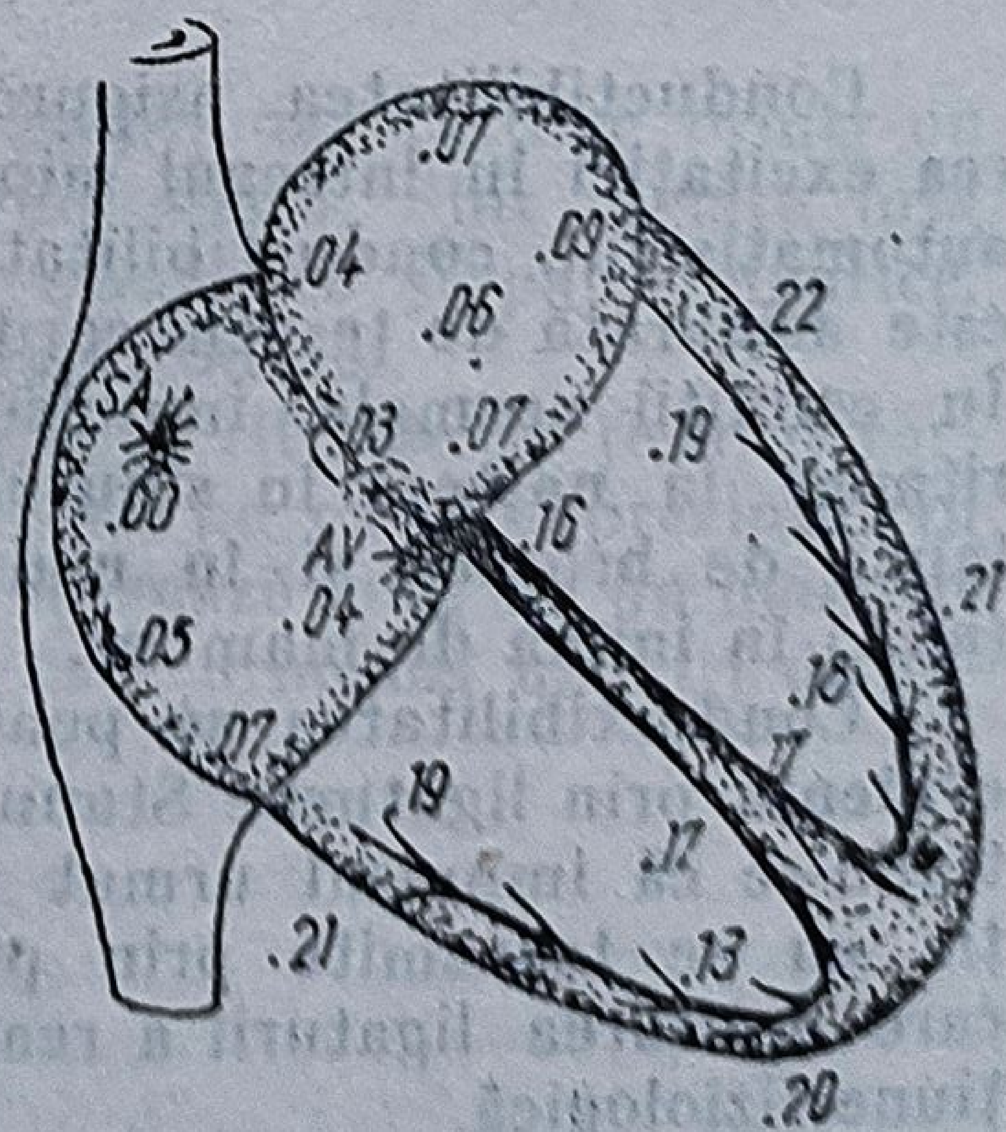


Fig. 2.29 — Timpul (în secunde) în care ajunge excitaţia de la nodulul sinusal la diferite zone ale miocardului (după Gayton).

Tulburările de conducere. Transmiterea excitației prin nodulul AV și prin fasciculul His sau a ramurilor lui poate fi afectată cînd există un obstacol (scleroză, țesut necrozat în urma unui infarct, inflamație, gomă sifilitică). Apar astfel diferite tipuri de bloc, de gradul I, II și III, ca și bloc de ramură. Citeodată conducerea a-v are loc pe căi aberante, fiind scurtcircuitată.

Blocul de gradul I constă într-o întîrziere de conducere atrio-ventriculară (a-v).

Blocul de gradul II se caracterizează prin faptul că nu fiecare contracție atrială este transmisă la ventricul. Se realizează astfel, în funcție de raportul dintre contracția atrială și ventriculară, un bloc de 2/1, de 3/2 sau de 4/3. Acesta este un bloc denumit și de tip Mobitz II. Un aspect particular de transmitere a excitației realizează grupele Luciani, *perioadele Wenckebach* sau blocul Mobitz I. Prin acest bloc conducerea a-v întîrzie progresiv pînă în momentul cînd excitația atrială nu mai este transmisă la ventricul. Apoi conductibilitatea se reface și începe din nou întîrzierea progresivă.

Blocul de gradul III (complet) constă dintr-o întrerupere a conducerii a-v. Excitația nu se mai poate transmite de la atrii la ventricule, care se contractă în consecință independent. Atriile se contractă cu o frecvență normală, contracția ventriculelor fiind mai rară (30—40/minut) datorită gradientului automatismului, ritmul idioventricular fiind mai lent. Contracțiile rare ale ventriculului stîng scad debitul cardiac, ceea ce poate produce uneori pierderea cunoștinței (lipotimie sau sincopă), realizînd astfel tabloul complex de *sindrom Adams-Stokes.*

Blocul complet poate fi identificat cu ajutorul înregistrării concomitente a sfigmogramei și flebogramei, prin care se constată o neconcordanță între unda pulsului de contracție ventriculară de pe sfigmogramă și unda *a* de pe flebogramă, ce reprezintă contracția atriului drept. Blocul complet poate fi identificat și prin *ascultație*, zgomotele slabe ale contracției atriale putînd fi auzite separat ca Z_4. Dacă întîmplător Z_4 este concomitent cu Z_1 se aude un zgomot puternic „de tun", cum a fost denumit de clinicienii francezi. Blocul complet se identifică mai ușor cu ajutorul electrocardiogramei.

În leziuni la nivelul uneia din cele două ramuri ale fasciculului AV (bloc de ramură) ventriculele se contractă asincron. Contrația începe cu ventriculul a cărui ramură este indemnă. În blocul de ramură dreaptă se aude o dedublare a Z_1, deoarece crește decalajul între închiderea valvulei mitrale și a celei tricuspide. Blocurile de ramură pot avea localizări diferite, în special cel stîng, în funcție de morfologia mai complexă a ramurii stîngi, cu un pronunțat caracter individual.

Uneori, datorită unor defecte congenitale, stimulul este transmis de la atrii la ventricule prin căi aberante, care scurtcircuitează nodulul AV. Astfel sînt fasciculul Kent, fibrele Mahaim sau scurtcircuitul James (fig. 2.30).

Cînd transmiterea prin nodulul AV este scurtcircuitată, excitația de la atrii la ventricule este transmisă mai rapid și intervalul dintre contracția atrială și ventriculară devine mai scurt. O asemenea scurtcircuitare, poate fi mai frecvent întîlnită pe calea fasciculului Kent și se depistează mai ușor. Intervalul dintre contracția atrială și cea ventriculară este mic. Pe electrocardiogramă apar modificări specifice de contracție și activare, ce realizează sindromul Wolff-Parkinson-White (WPW).

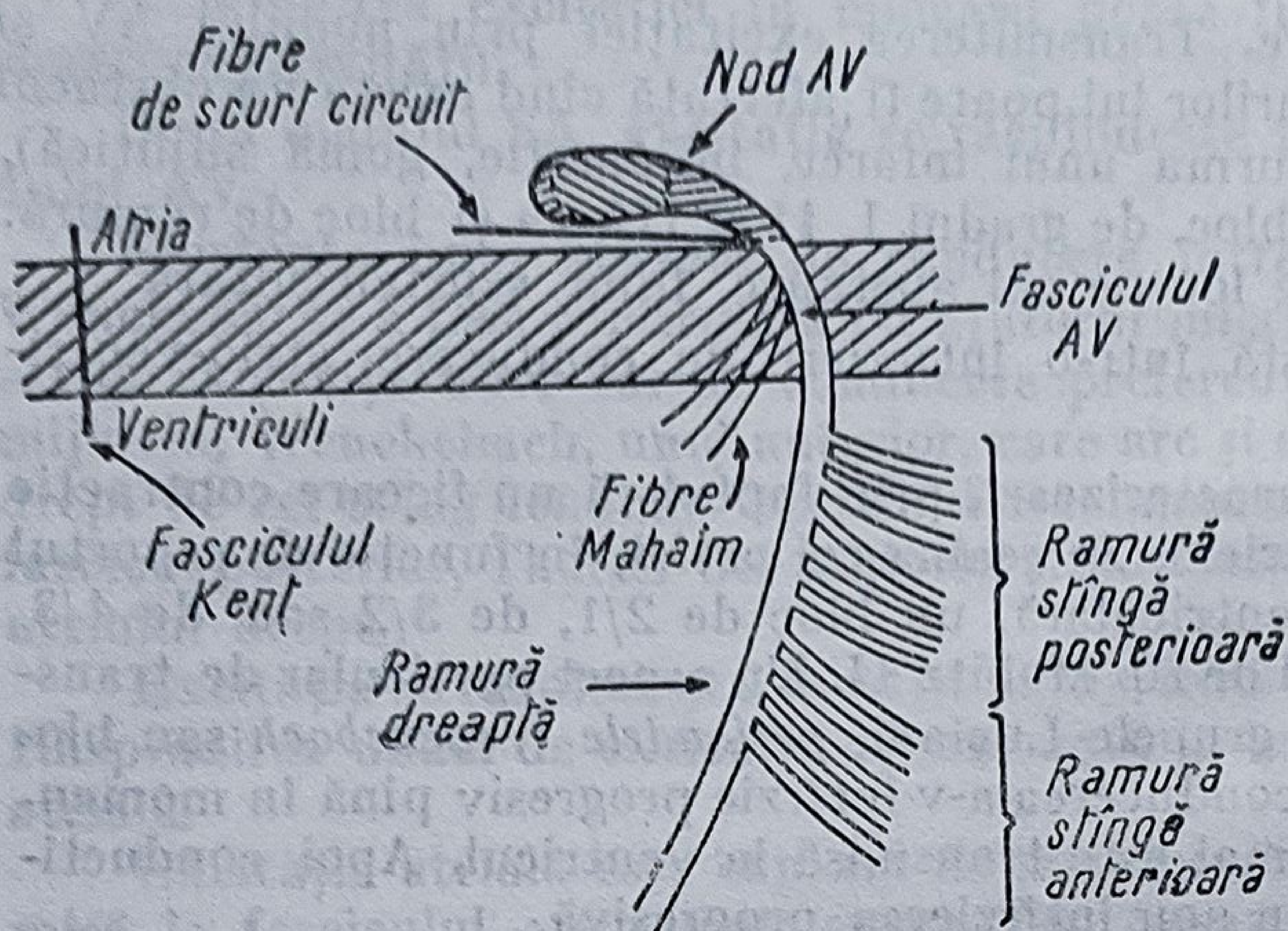


Fig. 2.30 — Sistemul de conducere atrio-ventriculară prin căi aberante (după Katz).

EXCITABILITATEA (FUNCŢIA BATMOTROPĂ)

Excitabilitatea cardiacă poate fi studiată în laborator folosind un excitant electric dozat ca intensitate şi durată. Poate fi studiat *in situ* sau pe fragmente de miocard de mamifer, de preferinţă pe muşchiul papilar, care nu prezintă contracţii spontane.

Excitabilitatea cardiacă are aspecte comune cu alte ţesuturi, dar şi unele diferenţiate. Miocardul răspunde prin secusă datorită structurii lui sinciţiale şi astfel excitabilitatea poate fi mai bine studiată. Excitabilitatea se studiază urmărind răspunsul contractil la stimuli. Ea se caracterizează prin pragul excitabilităţii, legea „tot sau nimic", sumarea excitaţiei, fenomenul scării şi inexcitabilitatea periodică.

Pragul excitabilităţii. Pentru a obţine o contracţie excitantul trebuie să aibă o anumită intensitate, sub care miocardul nu răspunde prin contracţie.

Legea „tot sau nimic". Dacă valoarea prag a excitantului este depăşită, efectul este maxim, indiferent de intensitatea lui (fig. 2.31). Acest comportament al miocardului poartă numele de legea „tot sau nimic" (Bowditch, 1871), considerată iniţial caracteristică exclusiv pentru musculatura cardiacă.

Ea este proprie însă şi fiecărei fibre musculare striate individual, răspunsul gradat al muşchiului striat fiind produs de contracţia unui număr mai mic sau mai mare de fibre. Creşterea progresivă a contracţiei musculaturii striate odată cu intensitatea excitaţiei se explică prin pragul diferit de excitabilitate al fibrelor din care este formată, şi prin antrenarea unui număr

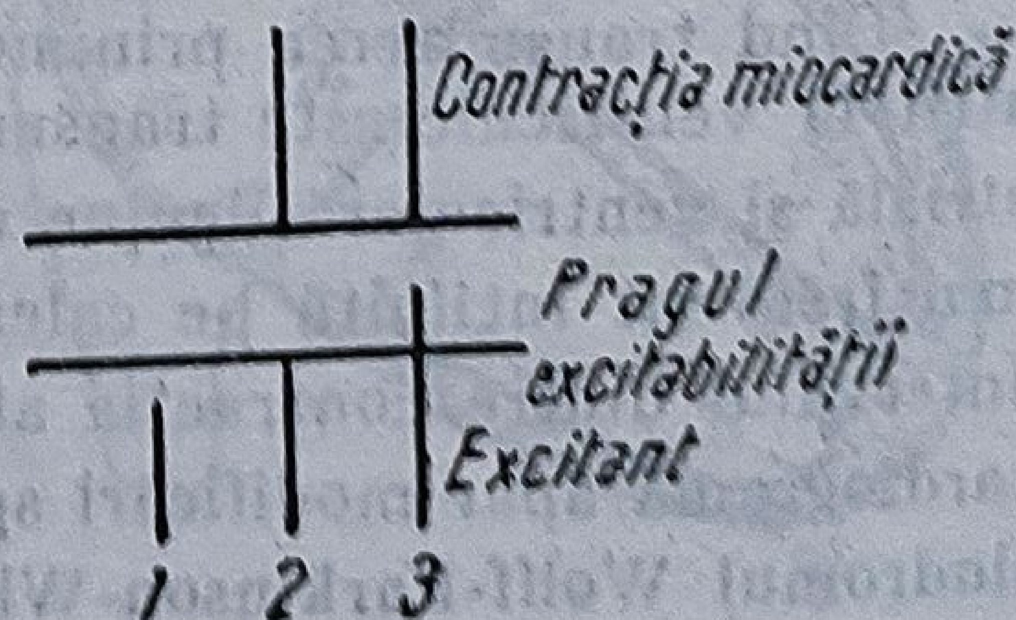


Fig. 2.31 — Legea „tot sau nimic". Miocardul se contractă cu o forţă egală, indiferent de intensitatea excitaţiei. 1 — excitant sub prag; 2 — excitant cu intensitate egală cu pragul; 3 — excitant care depăşeşte pragul.

tot mai mare de unități motorii. (Unitatea motorie constă din totalitatea fibrelor musculare inervate de un singur neuron).

Intensitatea contracției depinde însă și de starea proceselor metabolico-trofice, ceea ce limitează valabilitatea legii „tot sau nimic".

Sumarea excitației. Dacă o excitație sub valoarea prag este urmată la un interval scurt de alta de aceeași valoare, aceasta este urmată de contracție, deoarece prima scade pragul de excitabilitate datorită unui anumit grad de depolarizare a membranei de către stimulul prim, anterior (fig. 2.32).

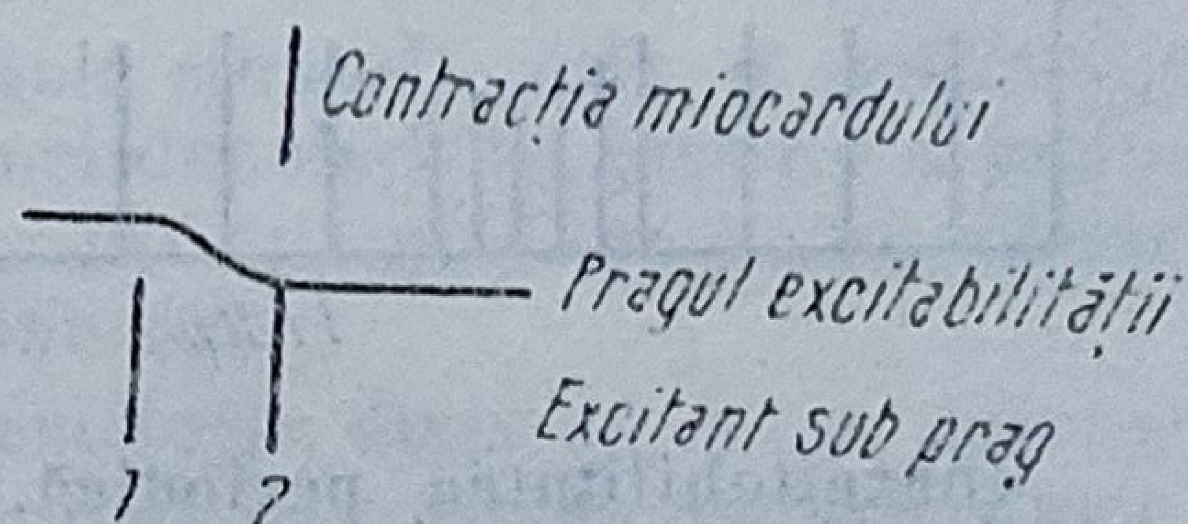


Fig. 2.32 — Sumarea excitației. Repetarea la intervale scurte a unei excitații sub valoarea prag este urmată de o excitație miocardică. 1 și 2 — stimuli de intensitate mică față de pragul normal al excitabilității.

Acest fenomen se constată la excitații succesive și în alte țesuturi. El a fost sesizat inițial în centrii nervoși (Secenov), unde este produsă de un potențial postsinaptic excitator, corespunzător cu o scădere a potențialului de repaus.

Fenomenul scării. Exprimă creșterea răspunsului contractil la excitații de intensitate egală dacă acestea sînt repetate la intervale scurte. El poate fi surprins și la inima *in situ*, cînd crește frecvența cardiacă. După primele repetări ale excitației, răspunsul crește treptat (în trepte sau în scară), pînă cînd se stabilește la un anumit platou (fig. 2.33). Se explică prin pătrunderea în celula miocardică a unui exces de Ca^{++}. La o frecvență crescută a contracțiilor platourile de depolarizare realizate de influxul de Ca^{++} însumează un interval de timp mare. În mod asemănător se poate explica și *potențarea postextrasistolică* (fig. 2.34), care constă în creșterea amplitudinii contracției după o extrasistolă. Se explică prin faptul că extrasistola determină un influx intracelular crescut de Ca^{++}, ce are loc în timpul platoului de depolarizare. Ca și fenomenul scării, potențarea postextrasistolică servește de argument pentru susținerea unui efect întîrziat al Ca^{++}.

La creșterea forței de contracție în aceste circumstanțe poate contribui și creșterea temperaturii, care scade vîscozitatea miocardului, sporindu-i

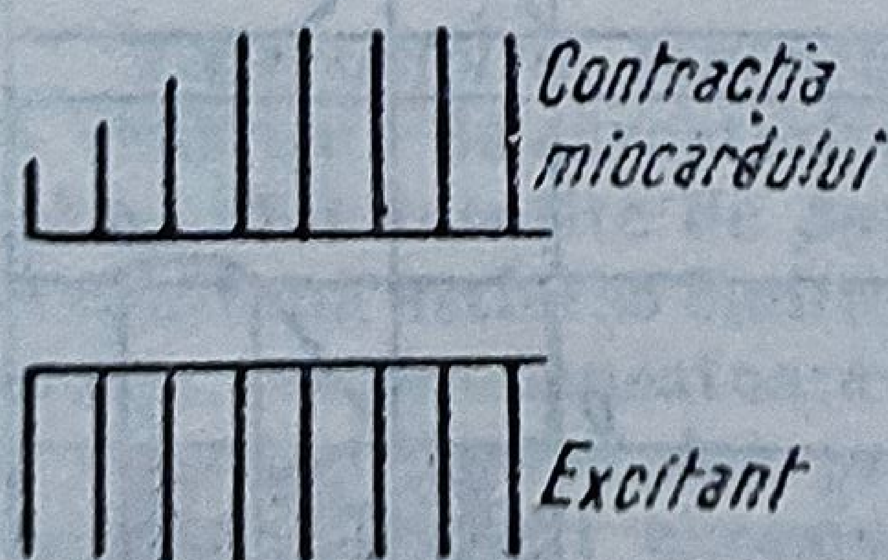


Fig. 2.33 — Fenomenul scării.

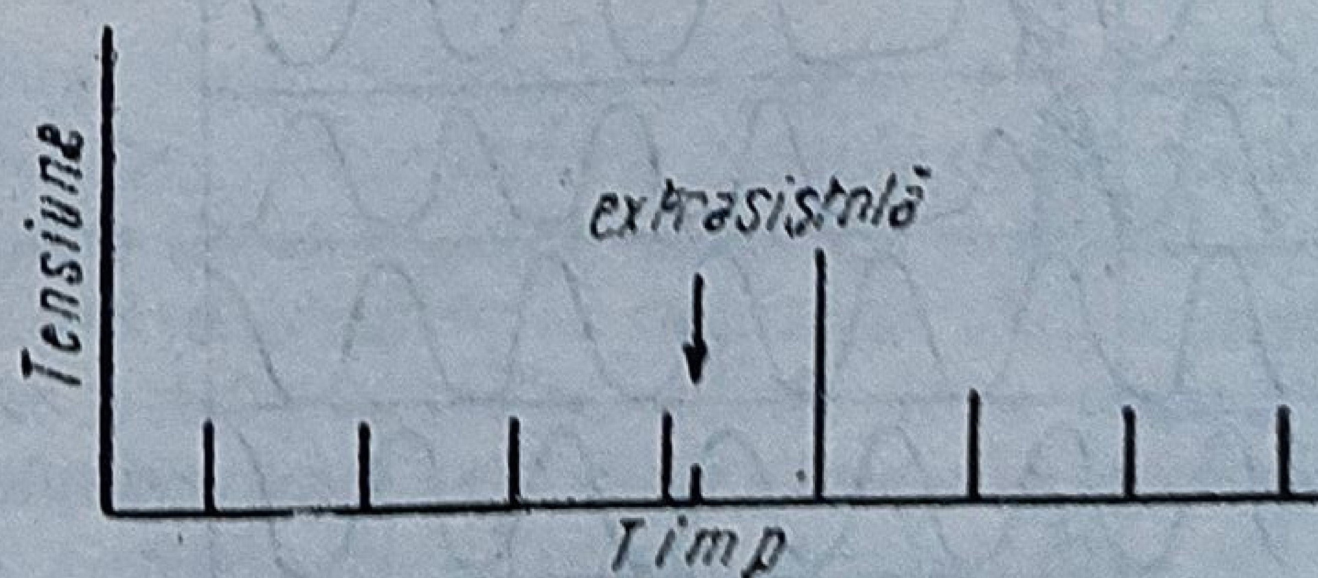


Fig. 2.34 — Potențarea postextrasistolică: extrasistola este urmată de o contracție mai puternică.

astfel randamentul mecanic. Există şi o *scară negativă* (fig. 2.35) (Woodworth, 1902), realizată printr-o stimulare foarte frecventă. Se explică prin atragerea Ca^{++} intracelular într-un depozit mai inert, probabil în mitocondrii, neputînd fi furnizat suficient pentru procesul de contracţie.

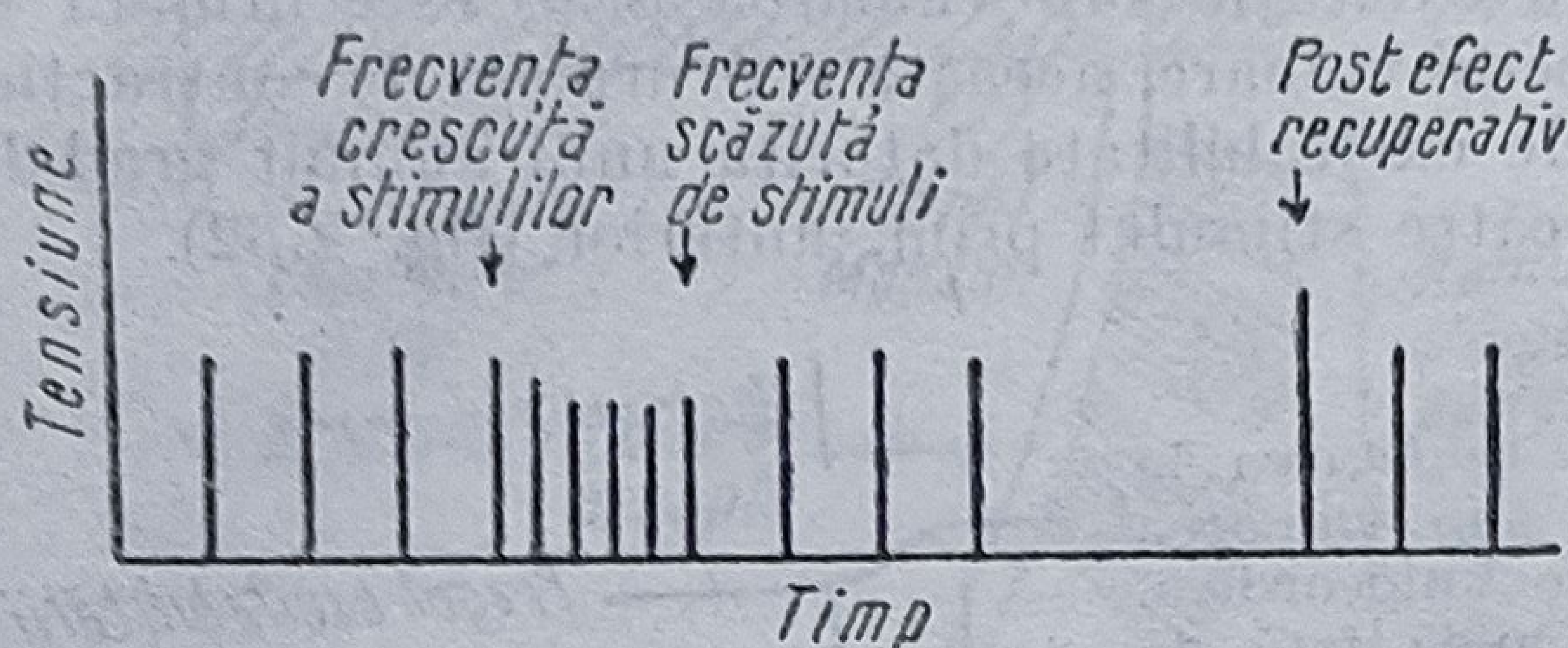


Fig. 2.35 — Fenomenul „în scară" negativă.

Inexcitabilitatea periodică. În timpul contracţiei miocardul este refractar la excitaţie. O perioadă refractară survine în general şi după excitarea altor ţesuturi contractile. Faza refractară a miocardului are o durată mai mare decît a altor ţesuturi musculare, fapt pentru care a şi fost prima sesizată. Ea durează 0,27 sec, durată aproximativ egală cu cea a sistolei, faţă de 5 msec cît durează faza refractară a musculaturii striate.

Faza refractară a miocardului a fost descoperită de Marey (1863) care a înregistrat pe hîrtie înnegrită de fum, cu ajutorul unui oncograf, contracţiile sistolice şi relaxările diastolice ale unei inimi de broască (fig. 2.36).

Extrasistola. Stimulul aplicat în timpul sistolei rămîne fără efect, pentru că inima să află în perioada refractară absolută (fig. 2.37). Stimulul aplicat în diastolă este urmat de o contracţie prematură, mai evidentă spre sfîrşitul diastolei. Contracţia prematură se numeşte *extrasistolă*.

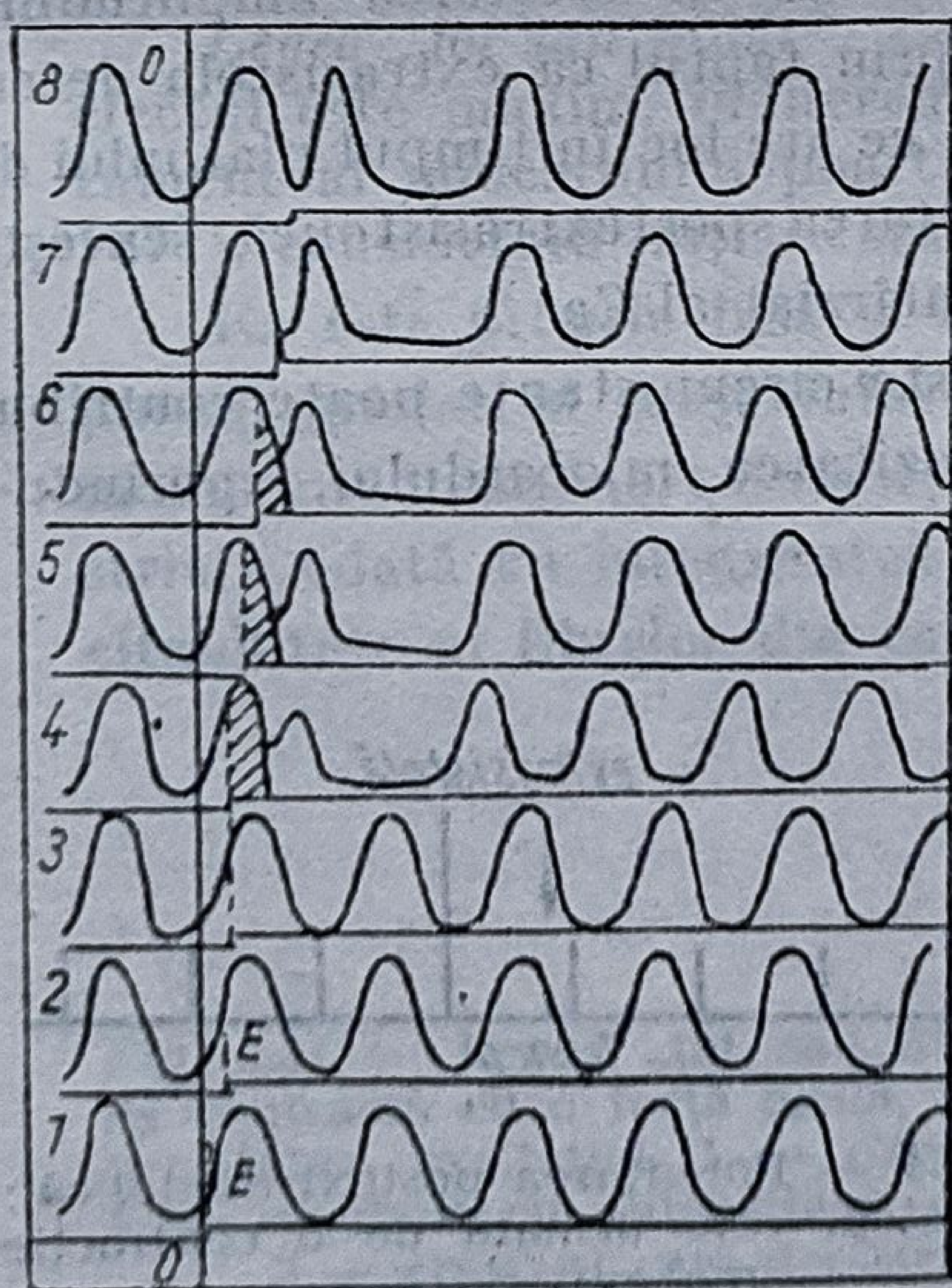


Fig. 2.36 — Cardiogramă. Ascensiunea liniei orizontale marchează momentul excitaţiei. În rîndurile 1, 2, 3 excitaţia nu este urmată de contracţie pentru că a surprins miocardul în faza refractară. În rîndurile 4, 5, 6, 7 şi 8 se disting extrasistolele urmate de o pauză compensatoare (Marey, 1885).

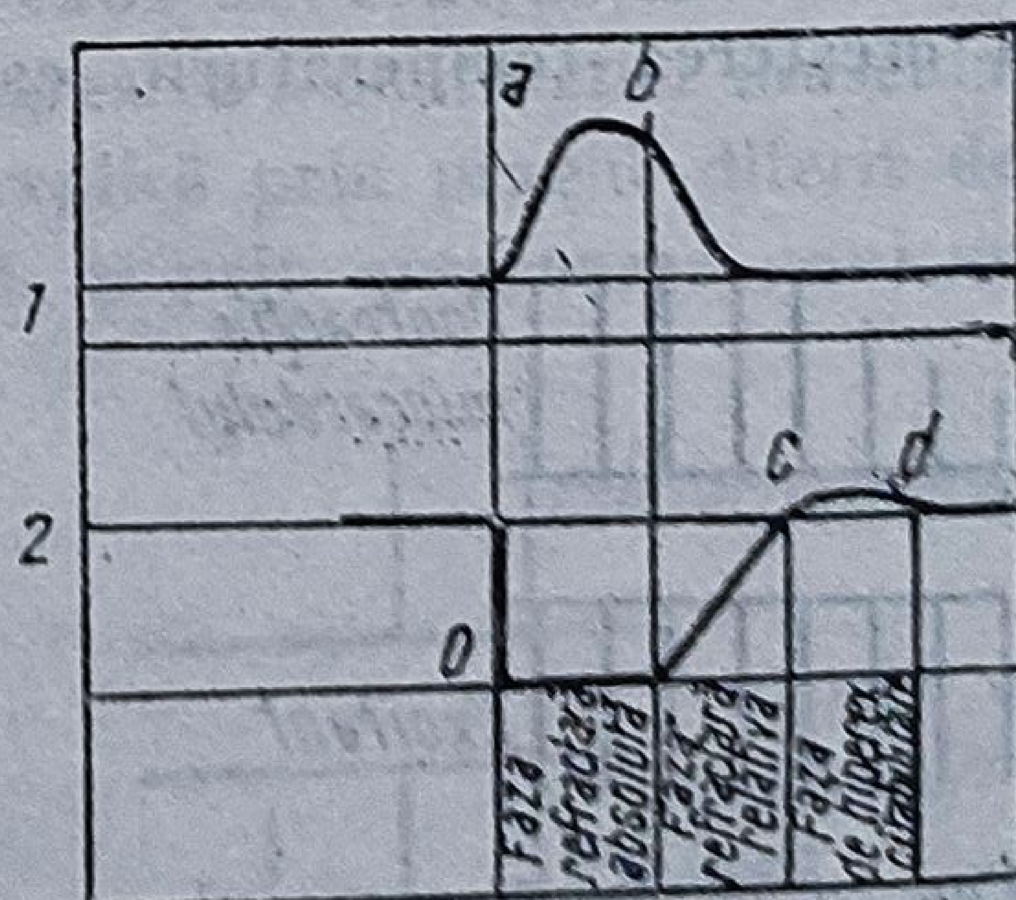


Fig. 2.37 — **Inexcitabilitatea periodică (după Starling şi Evans).**

Perioada refractară absolută este urmată de perioada refractară *relativă*, în care excitabilitatea este scăzută și, în consecință, contracțiile se obțin cu ajutorul unui stimul mai puternic. După perioada refractară relativă urmează perioade de *exaltare* a excitabilității, în care se obține o contracție prin aplicarea unui excitant sub nivelul pragului normal. Pragul excitabilității este deci în această fază scăzut. Apoi excitabilitatea se normalizează.

Extrasistolele pot surveni și în circumstanțe clinice. Ele sînt de origine diferită și pot îmbrăca forme variate. După originea impulsurilor care le produc se împart în supraventriculare și ventriculare. Cele supraventriculare pot fi sinusale, atriale, sau nodale. Ele produc diferite forme de aritmii.

Extrasistolele supraventriculare. Extrasistola *sinusală* este o contracție prematură produsă de o excitație datorită unei depolarizări precoce a nodulului sino-atrial (SA). Ea este urmată de o pauză normală, corespunzătoare cu desfășurarea procesului de depolarizare sinusală.

Extrasistola *atrială* este produsă de o excitație dintr-un focar ectopic (de origine extrasinusală) atrial. Ea poate fi urmată de o *pauză compensatoare*, suma intervalului pauzei diastolice ce o precedă, care este mai scurtă, cu cea a pauzei mai lungi ce o urmează, fiind egală cu două pauze normale. Prezența pauzei compensatoare demonstrează că excitația nu a penetrat în nodulul sino-atrial și nu l-a descărcat, acesta prezentîndu-se ca un *focar protejat* care emite stimulul următor la un interval normal, neafectat de stimulul ectopic. Acest stimul sinusal găsește însă cordul în faza refractară absolută. Următorul stimul sinusal ce intervine la un interval normal este urmat de contracție. Excitația atrială prematură mai deseori descarcă însă nodulul sinusal, astfel încît sistola produsă nu este urmată de pauza compensatoare ci cel mult de una decalantă, adică alungită. Extrasistola atrială care nu descarcă nodulul sinusal, poate surveni în mijlocul diastolei astfel că nu afectează impulsul sinusal ulterior. Ea se numește în acest caz *intercalată*, fiind interpusă între două sistole normale.

Extrasistola *nodală* este produsă de un focar ectopic situat în nodulul atrio-ventricular (nAV), în porțiunea lui superioară, mijlocie sau inferioară. În mod asemănător o extrasistolă poate proveni din fasciculul His, înainte de bifurcare.

Toate aceste extrasistole se numesc *supraventriculare* distingîndu-se net pe electrocardiogramă de cele ventriculare prin *morfologia normală a complexului ventricular*.

Extrasistolele supraventriculare nu au totdeauna o semnificație deosebită clinică, ele traducînd uneori, în special cele sinusale, o excitabilitate crescută produsă, de exemplu, de o hiperfuncție tiroidiană, abuz de tutun, alcool etc.

Extrasistolele ventriculare. Se produc cînd focarul ectopic este situat în ventricul. Se caracterizează prin morfologia deformată a complexului ventricular. Sînt însoțite de *pauză compensatoare* deoarece nu descarcă nodulul SA, ce continuă astfel să emită excitații. Cînd extrasistolele se repetă și sînt urmate de o pauză compensatoare se traduc clinic prin *palpitații*, adică de o senzație de contracții puternice, produsă de expulzarea unei cantități crescute de sînge, datorită umplerii excesive a inimii în cursul unei pauze prelungite și a procesului de potențare postextrasistolică.

Extrasistolele ventriculare au o semnificație mai gravă.

Extrasistolele pot fi sesizate prin palparea pulsului, prin ascultaţie sau prin înregistrarea lor cu diferite metode de explorare mecanică a ciclului cardiac (apexocardiograma, sfigmograma, jugulograma). Pot fi însă mult mai bine analizate cu ajutorul electrocardiogramei.

Modificările de excitabilitate se pot manifesta şi prin tahicardii, expresie a unei afectări intriseci a excitabilităţii cardiace din motive diferite.

Tahicardia paroxistică constă dintr-o creştere bruscă a frecvenţei excitaţiilor ritmice pînă la 150—240/min. Tahicardia paroxistică încetează de obicei tot atît de rapid cum s-a instalat. Dacă tahicardia depăşeşte 170 contraţii/minut, debitul circulator diminuă. Pentru oprirea acceselor de tahicardie paroxistică se folosesc substanţe care scad excitabilitatea cardiacă, ca, de exemplu, chinidina.

Tahicardia paroxistică poate fi de origine diferită. Poate fi produsă de impulsuri frecvente de origine atrială, nodală sau ventriculară. Originea este analizată cu ajutorul electrocardiogramei. Deoarece însă chiar cu această metodă, tahicardia atrială este greu de diferenţiat de cea joncţională (nodală şi din fasciculul His), ele se împart în supraventriculare şi ventriculare.

Tahicardia paroxistică de origine atrială poate fi oprită prin excitaţie vagală produsă de stimularea sinocarotidiană sau compresie oculară. Cea ventriculară nu poate fi însă oprită pe această cale, deoarece ventriculul are o inervaţie vagală săracă.

Flutterul este provocat de excitaţii (atriale, nodale, ventriculare) cu o frecvenţă între 240 şi 400/minut. Dacă excitaţiile sînt de origine atrială, ele nu sînt toate transmise la ventricul. Se instalează astfel o disociere atrioventriculară, între contracţiile atriale şi cele ventriculare stabilindu-se un raport de 2/1, 3/1, 4/1. Gradul de disociere poate fi crescut prin stimularea vagală.

Denumirea de flutter derivă de la aspectul contracţiilor atriale care aminteşte de bătăile frecvente şi regulate ale aripilor unui fluture.

Fibrilaţia constă din contracţii neregulate, localizate şi foarte frecvente. Se pot număra între 400 şi 600 de contracţii fragmentare pe minut. Contracţiile atriale se aseamănă cu tremurăturile neregulate ale suprafeţei unui lac bătut de vînt. Fibrilaţia poate fi atrială sau ventriculară.

Numărul mare al excitaţiilor atriale nu poate fi transmis ventriculelor, astfel că apare o disociere atrio-ventriculară, un bloc funcţional parţial. Ritmul contracţiilor ventriculare este foarte neregulat, ele avînd şi o forţă variabilă, în funcţie de durata mai mare sau mai mică a diastolei anterioare, care determină o umplere ventriculară mai mult sau mai puţin importantă. *Pulsul* este foarte *neregulat, complet aritmic.* El desfide orice descriere şi traduce activitatea dezordonată a inimii. Contracţiile cardiace sînt mai frecvente decît pulsaţiile periferice, datorită faptului că prin unele se expulzează o cantitate prea mică de sînge în circulaţie, care nu poate genera o undă pulsatilă perceptibilă.

Fibrilaţia atrerială este o complicaţie ce survine mai frecvent în stenoza mitrală, din cauza destinderii atriului şi dezvoltării de ţesut conjunctiv. Dacă nu este însoţită de alte complicaţii, este compatibilă cu o viaţă îndelungată. Fibrilaţia ventriculară, ca şi flutterul de această origine, este letală deoarece compromite funcţia de pompă a inimii.

Teoria excitației circulare

Pentru a se explica aceste tulburări de ritm s-au emis o serie de teorii. Fibrilația este un stadiu de modificare a excitabilității cardiace mai avansat decît flutterul, la baza ambelor stînd însă poate același proces. Una din explicațiile cele mai atrăgătoare ale mecanismului prin care se produc flutterul și fibrilația atrială este teoria *excitației circulare*. Excitația ritmică normală își are originea în nodulul sinusal, situat la vărsarea venei cave superioare în atriu. Ea se răspîndește apoi circular în atriu, în jurul venelor cave superioară și inferioară, din punctul de origine în ambele direcții. În momentul în care cele două unde de excitație se întîlnesc ele se anulează. Excitația următoare are o soartă asemănătoare (fig. 2.38). Dacă pe traiectul circular al excitației intervine un obstacol temporar (bloc unidirecțional) înaintarea este oprită, ea răspîndindu-se unilateral. Se naște astfel o undă continuă de excitație circulară, care activează mult mai frecvent întregul atriu.

Ca excitația circulară să se poată produce, obstacolul care împiedică la un moment dat răspîndirea excitației trebuie să dispară repede, inelul pe care îl traversează excitația să fie suficient de mare, iar perioada refractară a țesutului să fie scurtă. Circuite de excitație asemănătoare se pot produce și în alte regiuni ale miocardului.

Înregistrări efectuate prin cinematografiere rapidă care permite proiectarea cu încetinitorul, nu au putut depista însă o răspîndire circulară a excitației (Prinzmetal), de unde rezultă și rezerva cu care trebuie privită teoria, atît de atrăgătoare, a genezei tahicardiei paroxistice, flutterului și fibrilației, prin răspîndirea circulară unilaterală a excitației. Intervenția acestui mecanism rămîne totuși posibilă. O excitație circulară poate avea loc și prin alte circuite, ca de exemplu prin *reintrarea* prin fasciculul Kent în atriu a unei excitații ajunse în ventricul pe cale normală. Ajunsă în atriu, excitația este din nou transmisă prin nSA la ventricule, creîndu-se astfel un circuit care poate sta la baza acceselor de tahicardie paroxistică. Modificările de ritm ar putea fi produse și de alterări ale sarcolemei însoțite de o depolarizare asemănătoare celei ce generează automatismul și de apariția consecutivă a unui proces anormal de descărcare spontană multifocală, în fibrilație sau unifocală, în tahicardia paroxistică sau flutter.

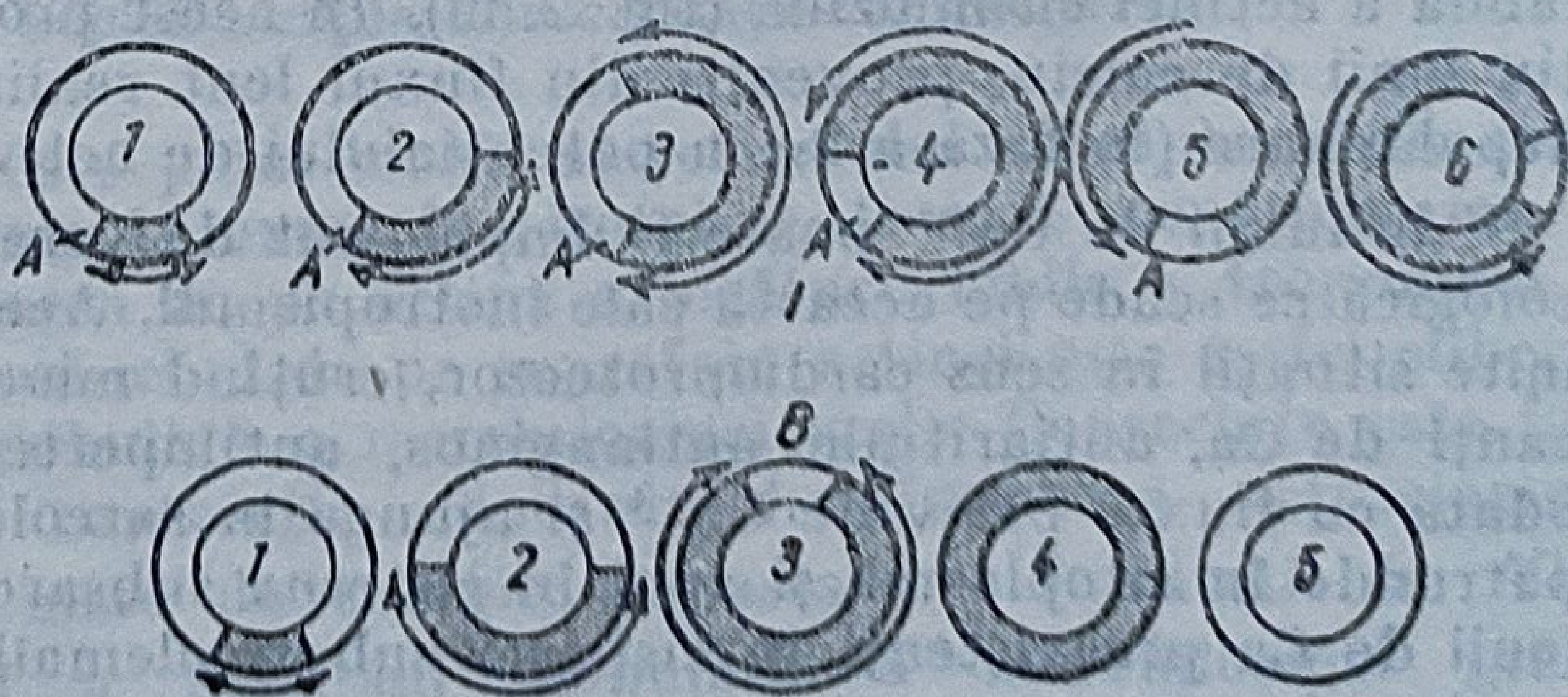


Fig. 2.38 — Răspîndirea circulară a undei de excitație.
Sus — excitația se propagă unilateral și continuu. A — obstacol de durată scurtă.
Jos — răspîndirea normală a excitației ; B — excitațiile normale se întîlnesc și se anulează.

CONTRACTILITATEA (FUNCŢIA INOTROPĂ)

Contractilitatea cardiacă (funcţia inotropă) este proprietatea miocardului de a-şi scurta lungimea. Această proprietate este comună cu a musculaturii striate scheletice şi netede, dar prezintă aspecte particulare în legătură cu rolul de pompă pe care îl îndeplineşte inima. Miocardul se contractă funcţional prin *secusă*, în timp ce muşchiul striat scheletic se contractă prin *tetanus* şi numai în circumstanţe speciale apar secuse (ca în frison). Contracţia în secusă a miocardului se datoreşte perioadei refractare lungi pe care o prezintă (0,27 sec faţă de 0,002 a musculaturii scheletice) şi faptului că are o structură sinciţială. Discurile intercalate prin care excitaţia este transmisă rapid de la o celulă la alta asigurînd contracţie simultană a întregii mase musculare sînt proprii miocardului. Între cele două tipuri de muşchi striat există şi alte deosebiri, de exemplu în muşchii scheletici sistemul „T" se alfă la nivelul interferenţei miozinei cu actina şi nu în dreptul liniei *Z*, ca în miocard etc.

Contracţia miocardului este iniţiată de excitaţiile automate care depolarizează sarcolema printr-un influx de Na^{+}, urmat de penetraţia în celula miocardică a ionilor de calciu. Aceasta determină cuplajul excitaţie-contracţie. Energia necesară contracţiei rezultă din ATP-ul furnizat prin metabolismul intermediar din miocard. Forţa de contracţie este reglată pe cale metabolică, prin influenţe vegetative nervoase şi umorale exercitate asupra miocardului, printr-un stimul deci extrinsec, ce adaptează activitatea inimii la necesităţile tisulare de oxigen, ca şi prin gradul de umplere ventriculară, care pune în joc un mecanism intrisec de reglare a forţei de contracţie, indiferent de statusul metabolic dintr-un moment dat. Acest din urmă mecanism, enunţat prin legea inimii, ajustează forţa de contracţie bătaie cu bătaie, contribuind la echilibrul hemodinamic.

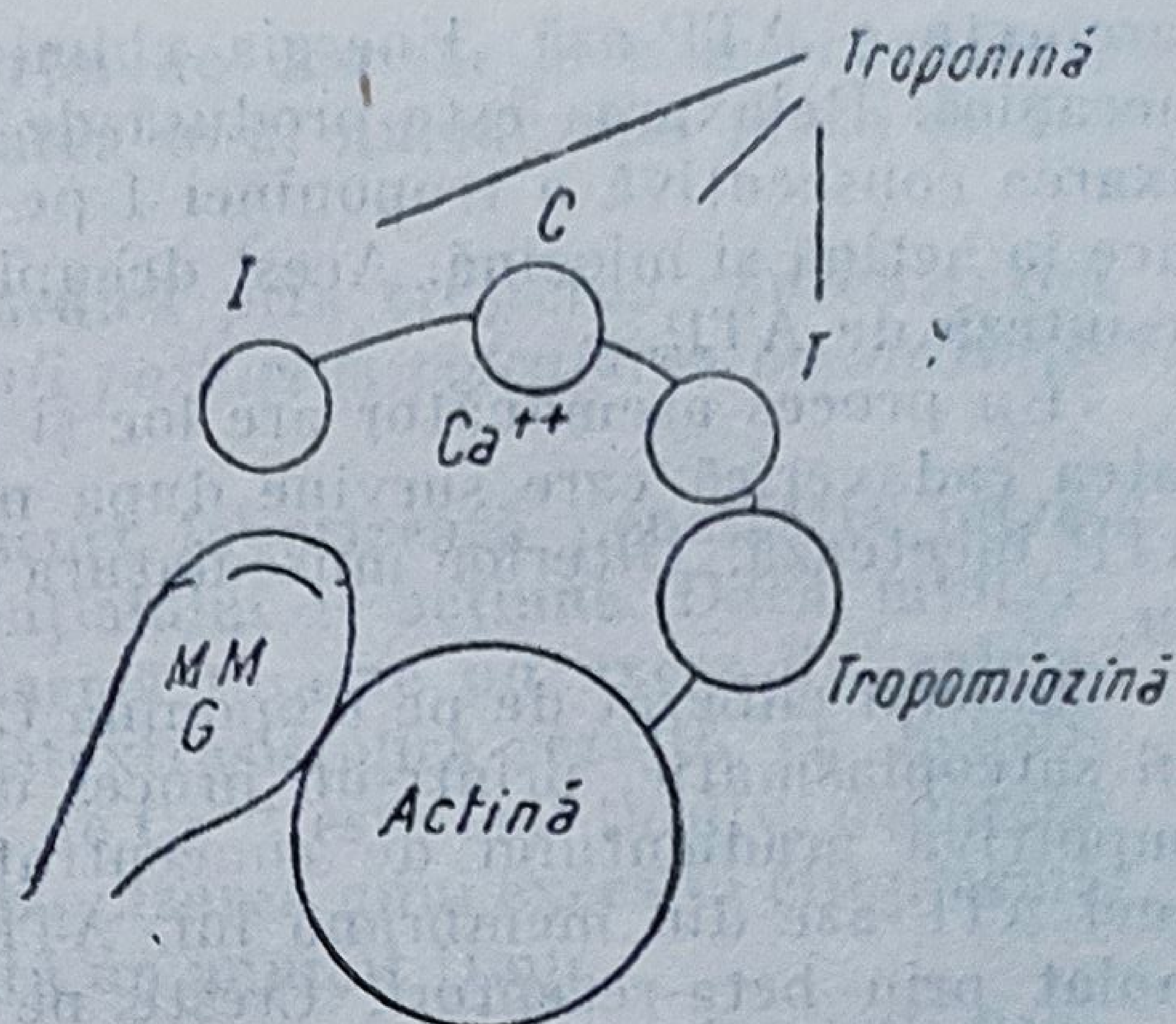
Cuplajul excitaţie — contracţie

Miocardul se contractă prin autoexcitaţie generată de nodulul sinoatrial. Excitaţia se răspîndeşte cu o viteză caracteristică diferitelor zone şi activează elementele contractile după un itinerar specific. Excitaţia este urmată de contracţie. *Cuplajul* dintre *excitaţie şi contracţie* este un proces complex ce se desfăşoară în timp, aspect ce rezultă din decalajul ($\sim$0,06 sec) dintre cele două procese.

Contracţia este iniţiată de depolarizarea membranei şi constă în formarea actomiozinei rezultată dintr-o combinaţie ciclică temporară, reversibilă şi labilă a actinei cu miozina (fig. 2.39). În acest proces un rol important îl deţin ionii de calciu, proveniţi din fluxul lent realizat în timpul platoului de depolarizare (în faza a 2-a a potenţialului de activare) (fig. 2.40).

Influxul de Ca^{++} poate fi împiedicat de verapamil, o substanţă farmacologică ce scade pe această cale inotropismul. Acest efect este folosit în anumite situaţii în sens cardioprotector, cruţînd miocardul. Este, ca şi alţi blocanţi de Ca, antiaritmic, antianginos, antihipertensiv. Excitaţia înaintează odată cu fluxul pasiv de Ca^{++} şi ajunge în sarcolema sistemului T, de unde pătrunde în citoplasmă şi apoi în cisterna subsarcolemală. Sub acest impuls ionii de Ca preexistenţi în cisterna subsarcolemală (CS) se deplasează brusc în citosol, printr-un proces pasiv, „la vale" datorită concentraţiei lor mai mari.

Fig. 2.39 — Schiță a legăturii dintre actină și miozină. MMG — meromiozina grea. Legarea Ca^{++} de troponina C eliberează locusul de combinare a MMG cu actina, proces care stă la baza contracției.



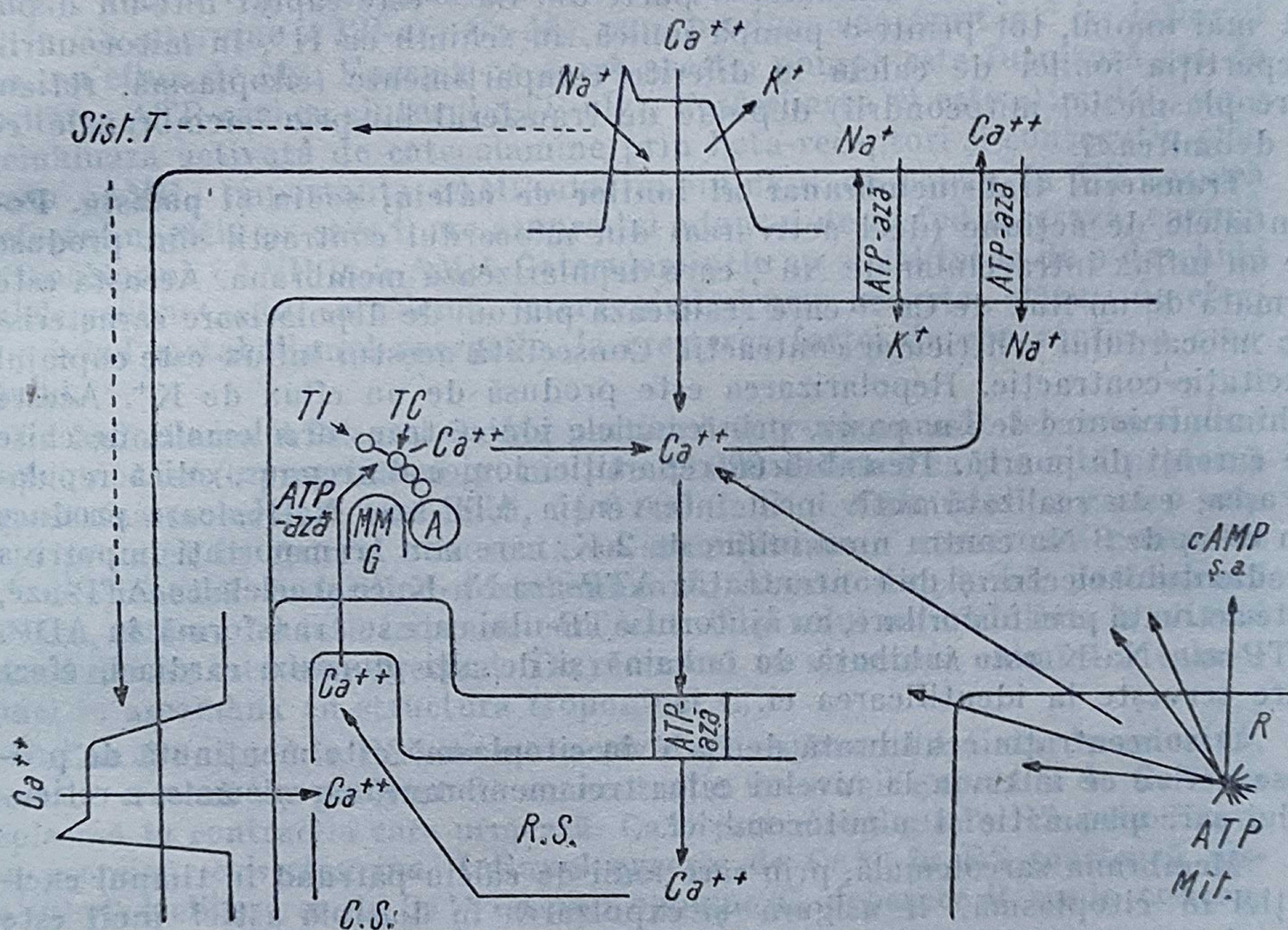


Fig. 2.40 — Schiță a cuplajului excitație-contracție.

Cisterna subsarcolemală este polul mobil al reticulului sarcoplasmatic (RS) în acest proces. Ca^{++} ajuns în exces în citosol se fixează pe troponina C ceea ce determină desfacerea de pe actină a legăturii labile a troponinei I. Locusul de legare a troponinei I de pe suprafața actinei este astfel eliberat și ocupat de porțiunea globulară a meromiozinei grele. Consecința este formarea actomiozinei deci contracția miocardului. Formarea actomiozinei are loc cu un consum mare de energie. Aceasta este furnizată de ATP prin intervenția activă a porțiunii globulare a meromiozinei grele,

care este o ATP-ază. Energia chimică este astfel transformată în energie mecanică. Relaxarea este produsă de eliberarea Ca^{++} de pe troponina C și fixarea consecutivă a troponinei I pe actină. Ca urmare actomiozina se desface în actină și miozină. Acest decuplaj, ce are loc tot rapid, se produce prin resinteză de ATP.

Un proces asemănător are loc și în musculatura striată, dovadă rigiditatea cadaverică care survine după moarte (*rigor mortis*), cînd resinteza de ATP încetează. Ulterior musculatura se relaxează prin degradarea proteinelor.

Calciul eliberat de pe troponina C ajunge din citosol din nou în reticulul sarcoplasmatic, printr-un proces de data aceasta activ, „la deal", adică împotriva gradientului de concentrație și încărcare electrică, cu ajutorul unei ATP-aze din membrana lui, ATP-aza Ca-Mg. Acest transport este stimulat prin beta-receptori. Crește pe această cale gradientul concentrației de Ca^{++} dintre citosol și cisterna subsarcolemală. Transportul în reticul este mai intens după fiecare relaxare. O parte din Ca^{++} este captat într-un depozit mai imobil, tot printr-o pompă ionică, în schimb cu H^+, în mitocondrii. Repartiția ionilor de calciu în diferite compartimente (citoplasmă, reticul sarcoplasmatic, mitocondrii) depinde de transferul lui prin membranele ce le delimitează.

Transferul transmembranar al ionilor de calciu, sodiu și potasiu. Potențialele de acțiune (deci activarea) din miocardul contractil sînt produse de un influx intracelular de Na^+, care depolarizează membrana. Aceasta este urmată de un flux de Ca^{++} care realizează platoul de depolarizare caracteristic miocardului ventricular contractil. Consecința acestui influx este cuplajul excitație-contracție. Repolarizarea este produsă de un eflux de K^+. Aceste schimburi ionice se fac pasiv, prin canalele ionice transsarcolemale, deschise de curenți de poartă. Restabilirea repartiției ionice de repaus, adică repolarizarea, este realizată activ prin intervenția ATP-azei Na-K, care produce un eflux de 3 Na contra unui influx de 2 K, care sînt transportați împotriva gradientului electric și de concentrație. ATP-aza Na-K, ca și celelalte ATP-aze, este activată prin fosforilare, cu ajutorul ATP-ului care se transformă în ADP. ATP-aza Na-K este inhibată de oubaină și de alți glucozizi cardiaci, efect care servește la identificarea ei.

O concentrație echilibrată de Ca^{++} în citoplasmă este menținută de procese active ce intervin la nivelul celor trei membrane, sarcolemale, a reticulului sarcoplasmatic și a mitocondriei.

Membrana sarcolemală, prin care ionii de calciu pătrund în timpul excitației în citoplasmă, îi asigură și expulzarea în diastolă astfel încît este menținută o concentrație citoplasmatică constantă. Ca^{++} pătrunde pasiv prin canale ionice proprii, dar este eliminat activ prin membrana sarcolemală, în pofida gradientului concentrației electrice, cu ajutorul unei pompe realizată de *ATP-aza Na-Ca* dependentă. Aceasta introduce 3 Na^+ contra 2 Ca^{++} expulzat. ATP-aza Na-Ca este activată (fosforilată) prin ATP, proces facilitat poate de calmodulină. Fosforilarea este stimulată de cAMP, deci prin intermediul beta-receptorilor.

Pompa Na-Ca, ce expulzează Ca, este inhibată de excesul citoplasmatic de Na. Aceasta se pare că este și calea *efectului inotrop pozitiv al glucozizilor cardiaci* (substanțe digitalice), ca *oubaina*, care crește concentrația citoplasmatică de Na deoarece blochează ATP-aza Na-K și concomitent este reținut și un

exces de Ca. Consecința este creșterea forței de contracție a miocardului, deoarece excesul de Ca^{++} determină formarea unui număr mai mare de legături actomiozinice.

Creșterea forței de concentrație miocardică prin creșterea concentrației de Ca^{++} citoplasmatic explică *fenomenul scării pozitive* și *potențarea postextrasistolică.*

Repetarea stimulării la un interval scurt favorizează penetrația intracelulară de Ca^{++} din timpul platoului potențialului de acțiune. Dacă miocardul se contractă foarte frecvent în citoplasmă rămîne un exces de calciu. Din fenomenul scării și din potențarea postextrasistolică rezultă că beneficiul pentru funcția inotropă a influxului de Ca^{++} este mai tardiv, deoarece preluarea lui de către reticul și consecutiv expulzarea unui exces în citoplasmă pentru cuplarea excitației-contracție necesită un anumit timp.

Calciul citolasmatic pătrunde prin *membrana reticulului sarcoplasmatic* (RS) „la deal", împotriva unui gradient electric și de concentrație. În transferul activ în RS intervine *ATP-aza Ca-Mg*, care produce concomitent cu influxul de Ca, un eflux de Mg. Energia necesară acestei pompe este furnizată tot de fosforilarea ATP-azei cu ajutorul ATP-ului. Fosforilarea ei este stimulată de o proteinkinază activată de catecolamine prin beta-receptori și consecutiv prin cascada cAMP. Importanța cAMP-ului în influxul de calciu în RS rezultă din efectul negativ pe care îl are asupra lui adausul de fosfodiesterază, enzima care transformă cAMP în 5-AMP. Catecolaminele au și calitatea de a deschide canalele pentru Ca din sarcolemă, intervenind și prin aceasta, alături de efectele privind metabolismul energetic, la creșterea forței de contracție a miocardului.

La fosforilarea ATP-azei Ca-Mg participă într-un anumit fel *calmodulina* și *fosfolambanul* (o proteină cu gr. mol. de 22 000 daltoni) ca și o altă proteină cu greutatea moleculară mai mică, de 6 000 daltoni. Calmodulina este o substanță proteică în general cunoscută ca stimulatoare a numeroase pompe de Ca^{++}. Acționează fosforilînd fosfolambanul. Acesta din urmă fosforilează ATP-aza, într-un fel însă imprecis cunoscut. Nici rolul calmodulinei la nivelul miocardului nu este bine precizat. De remarcat că structura chimică a calmodulinei se aseamănă cu structura troponinei C.

Influxul de Ca^{++} în RS este mai activ după separarea actinei de miozină, proces ce creează un gradient de concentrație favorabil expulziei de Ca^{++} în citoplasmă în contracția care urmează. Ca^{++} este menținut în RS prin fixare de o proteină, *calsechestrina.* Influxul excesiv de Ca^{++} în RS scurtează sistola ușurînd eliberarea de Ca^{++} de pe troponina C, deoarece îi scade concentrația citoplasmatică.

O parte din Ca^{++} citosolic este preluat prin membrana mitocondrială de *mitocondrii*, care îl schimbă cu 2 H^{+}. Hidrogenul este generat de procesele de oxidare. Ca^{++} este un activator al dehidrogenazelor. Ca^{++} este fixat în mitocondrii de *calciferină.* Efluxul de Ca^{++} din mitocondrii se face printr-un sistem cuplat cu un influx de Na^{+}.

Cum rezultă din cele expuse, aceste transferuri de Ca^{++}, Na^{+}, Mg^{++} și K^{+} au loc prin cele trei membrane, sarcolema, membrana reticulului sarcoplasmatic și cea mitocondrială. Aceste transferuri sînt corelate și depind de fazele ciclului cardiac, fiind modificate în sistolă și diastolă. Ele se fac prin canale, în mod pasiv și prin transporturi, cu energie furnizată de ATP.

Metabolismul intermediar din miocard

Energia necesară pentru sinteza ATP-ului ce intervine în contracţia cardiacă în primul rînd, dar şi în transferul activ cu ajutorul ATP-azelor prin diferite membrane (sarcolemă, membrana reticulului sarcoplasmatic şi mitocondrială) este furnizată prin metabolizarea glucozei (17,90%), acizilor graşi (67%), lactatului (16,46%), aminoacizilor (5,6%), a cetonelor (4,30%) şi mai puţin a piruvatului preluat din circulaţie (0,50%) (suma acestor procente este mai mare de 100%, deoarece rezultă din măsurători separate şi oarecum aproximative). Metabolismul intermediar din miocard are unele particularităţi care asigură o contracţie cu randament optimal, ce presupune o economie de energie dar şi furnizarea ei promptă şi modelată în funcţie de solicitare. Din acest ultim punct de vedere cea mai importantă este glucoza, deoarece consumul ei este mai reglabil decît a acizilor graşi, care furnizează însă cea mai mare parte de energie. Consumul lactatului este o particularitate a miocardului, fiind important deoarece concentraţia lui plasmatică creşte în efortul fizic cînd inima necesită un surplus de substrat energetic.

Glucoza, forma circulantă principală a hidraţilor de carbon, pătrunde prin sarcolemă cu ajutorul unui transportor, în proporţie cu concentraţia ei plasmatică, proces stimulat de insulină, adrenalină şi hipoxie. În citoplasmă glucoza se transformă prin intervenţia *glucokinazei* în glucoză-6-fosfat (G1-6-P). Această transformare este *inhibată* de excesul de G1-6-P şi *stimulată* de excesul de produşi rezultaţi din ATP, adică de ADP, AMP sau P. G1-6-P este utilizată pe calea glicolizei sau este depozitată ca glicogen şi eliberată după necesităţi. Produşii intermediari fosforilaţi sînt reţinuţi în citoplasmă, neputînd străbate sarcolema. Produsul final al glucozei este *piruvatul* sau în glicoliza anaerobă *lactatul.* Piruvatul este preluat apoi sub formă de AcCoA în ciclul Krebs, cale metabolică intramitocondrială comună cu a lipidelor, prin care în urma fosforilării oxidative se generează cea mai mare parte de energie conţinută în molecula de glucoză. Glicoliza este autoreglată la diverse niveluri enzimatice, astfel încît se desfăşoară reglementat.

Astfel *fosfofructokinaza* transformă fructoza-6-fosfatul (Fr-6-P) în fructoză 1-6-difosfat (Fr-1-6-dP) şi este stimulată de acumularea produşilor rezultaţi din ATP (ADP, AMP, P) sau de substrat (Fr-6-P) şi inhibată de ATP, creatinfosfatul, H^+, produşi rezultaţi din excesul catabolic, şi citrat, ultimul de provenienţă intramitocondrială, prin care glicoliza este inhibată dacă oxidarea prin ciclul Krebs este excesivă. Este puternic activată de hipoxie, care accelerează astfel glicoliza dar opreşte consumul de acid lactic. Fosfofructokinaza este stimulată de cAMP, una din căile prin care catecolaminele intervin în reglarea contractilităţii.

Un alt nivel reglator este realizat de *gliceraldehid-3-fosfatdehidrogenaza* ce transformă gliceraldehid-3-fosfatul (GAP) în 1-3-difosfoglicerat (1-3-PG) prin reducerea NAD (NAD → NADH). Fixarea unui P furnizează astfel 1-3-difosfoglicerat (1-3-dPG), produs capabil să genereze ATP. 1-3-dPG se transformă astfel în 3-PG şi succesiv în 2-PG, fosfoenolpiruvat (PEP) din care se formează ATP şi piruvat.

Gliceraldehid-fosfatdehidrogenaza este inhibată de excesul de NADH, ce survine prin diminuarea fosforilării oxidative.

Excesul de difosfoglicerat turteşte curba de disociere a OHb (oxihemoglobinei), efect care favorizează extracţia oxigenului.

Acidul lactic, ce nu poate fi utilizat de musculatura periferică, este folosit în miocard preferențial, pe cale oxidativă, prin intermediul piruvatului, datorită izoenzimelor lactic-dehidrogenază. Hidrogenul este preluat de NAD. Miocardul beneficiază astfel de acidul lactic circulant provenit din activitatea musculaturii scheletice. În lipsa oxigenului (glicoliză anaerobă) miocardul generează însă acid lactic care scade pH-ul intracelular, efect care afectează contractilitatea, deoarece H^+ dislocă Ca^{++} de pe troponina C. Miocardul este mai sensibil la hipoxie decît musculatura scheletică, cînd nici acidul lactic nu mai este utilizat. Miocardul poate extrage din sînge o cantitate mare de oxigen. În decursul unui efort fizic, consumul de oxigen al miocardului poate crește de la 42,5 la 250 ml/minut, deci la o cantitate egală cu oxigenul consumat de întregul organism în stare de repaus. Acidul lactic este folosit cu predilecție de inima hipodinamică. În condiții anoxibiotice, substratul energetic al contracției miocardice este furnizat de glicogenul depozitat în inimă. El nu poate fi sintetizat din acid lactic, așa cum se întîmplă în alte țesuturi. Cînd saturația de oxigen a sîngelui coronarian scade sub 25% acidul lactic este produs și nu consumat. Transformarea lactatului în piruvat este oprită de deficitul de NAD ce apare în hipoxie, prin deficitul fosforilării oxidative. În această situație este afectată, cum s-a văzut, și transformarea GAP în dPG, care are loc sub acțiunea gliceraldehid-3-P-dehidrogenazei, ce reduce NAD-ul.

În prezența oxigenului (glicoliză aerobă) piruvatul este transformat în acetat (Ac) care pătrunde prin membrana mitocondrială unde se unește cu coenzima A (CoA-SH), prin intervenția unei *piruvatdehidrogenaze*. NAD se transformă în NADH, se eliberează CO_2 și se formează AcCoA. În acest proces participă și alte substanțe (acidul lipoic, thiaminpirofosfatul, ATP-ul). Activitatea piruvatdehidrogenazei este condiționată de prezența Ca^{++} și Mg^{++}. Această dehidrogenază este inhibată prin fosforilare, prin intervenția ATP-ului. Astfel *excesul de ATP pondereaza fosforilarea oxidativă*. Produsul final al acestor reacții complexe și numai parțial elucidate este *acetil-coenzima A* (*AcCoA*), generată în condiții aerobe. AcCoA este antrenată în metabolismul oxidativ. Piruvatul este astfel „preparat" pentru metabolizarea oxidativă intramitocondrială.

Acizii grași (AG) sînt supuși, la fel ca și hidrații de carbon, unui metabolism citoplasmatic și unuia intramitocondrial, la ultimul nivel pe aceeași cale ca și glucoza, transformîndu-se în AcCoA și luînd calea ciclului Krebs. Ei eliberează prin ciclul Krebs cantitatea cea mai mare de energie.

Acizii grași provin din cei liberi circulanți, ce sînt legați de proteine (de albumină în primul rînd) și din trigliceridele din complexele lipoproteice, de unde sînt dislocate de *lipoproteinlipaza* prezentă în unele capilare tisulare, printre care și cele miocardice.

Lipoprotein-lipaza din miocard este activată de *adrenalină*, efect potențat de *tiroxină*. Acesta este un moment important în consumul metabolic de acizi grași. Activarea prin adrenalină a lipoproteinlipazei are loc tot prin intermediul beta-receptorilor, pe calea adenilatciclazei și a AMP ciclic, cu ajutorul unei *proteinkinaze*.

Acizii grași pătrund în citoplasmă, unde sînt activați cu ajutorul ATP-ului și a coenzimei A, rezultînd acil-CoA. Aceasta este transportată în mitocondrii prin unire cu carnitina, care este un transportor membranar. AcilCoA apare astfel în mitocondrii, unde este supusă unei betaoxidații prin spirala Lynen, din care apar treptat unități de doi atomi de carbon sub formă de AcCoA.

Pe parcursul acestui proces după fiecare tură se formează cîte un FADH + H şi NADH + H ce vor fi preluaţi de sistemul redox de fosforilare oxidativă. FAD şi NAD necesari nu sînt disponibili în cordul anoxic.

AcCoA rezultată din spirala Lynen intră în ciclul Krebs, împreună cu cea produsă prin glicoliză. În continuare AcCoA se combină cu oxalacetatul şi se eliberează CoA—SH, reacţie din care rezultă citratul. Ciclul Krebs se desfăşoară apoi prin transformări succesive, generînd, cu ajutorul unor dehidrogenaze la trei niveluri NADH şi la unul FADH iar ciclul succinil-CoA o moleculă de ATP.

Dehidrogenazele dintre izocitrat şi alfa-cetoglutarat şi dintre alfa-cetoglutarat şi succinil-CoA realizează bucle de autoreglare care inhibă excesul de NADH şi de ATP ce apare printr-o oxidare crescută. Pe de altă parte excesul de ADP stimulează dehidrogenazele.

Ciclul malat-aspartat. De o deosebită importanţă în reglarea metabolică atît intra-cît şi extramitocondrială este *ciclul malat-aspartat,* prin care NAD-ul din citoplasmă este împrospătat pe seama NADH-ului intramitocondrial. Ciclul malat-aspartat asigură prezenţa NAD-ului citoplasmatic, necesar în diferite momente ale glicolizei. Stagnarea acestui proces prin hipoxie şi ineficienţa fosforilării oxidative afectează în consecinţă şi glicoliza. Pe această cale glicoliza devine dependentă de oxigen. Momentul critic îl constituie scăderea de NADH provenit din oxidarea malatului şi transformarea lui în oxalacetat.

Iniţial oxalacetatul este transformat în *aspartat* prin gruparea amino furnizată de glutarat, care prin acelaşi proces se transformă în alfa-cetoglutarat, care este introdus în ciclul Krebs. Glutamatul are origine citoplasmatică, unde este la rîndul lui generat din alfa-acetoglutaratul de provenienţă mitocondrială, cu ajutorul grupării amino furnizată de aspartat. În citoplasmă aspartatul este transformat, cedînd gruparea amino alfa-acetaglutaratului, în oxalacetat iar acesta, cu ajutorul NADH-ului, se transformă din nou în malat. Concomitent în citoplasmă se generează NAD (fig. 2.41).

Reglarea metabolică a forţei de contracţie

Contractilitatea este controlată, cum s-a amintit, prin două mecanisme printr-unul extrinsec care este sub influenţa sistemului nervos vegetativ şi a unor factori umorali (hormoni sau substanţe de altă natură), şi prin unul intrinsec, ce depinde de umplerea diastolică finală a miocardului. Aceste mecanisme se referă la ventricule. Cel extrinsec este realizat în primul rînd prin *noradrenalina* şi *adrenalina*, ce sînt eliberate în exces prin stimularea sistemului nervos adrenergic, ca în efortul fizic, hipoxie etc. Hipersecreţia de catecolamine are efect inotrop pozitiv. Parasimpaticul are un efect inotrop negativ, slab însă, deoarece ventriculele au puţine terminaţii vagale.

Miocardul posedă *beta-receptori* adrenergici prin care acţionează noradrenalina, secretată de terminaţiile nervoase şi de medulosuprarenală şi adrenalina, care provine din medulosuprarenală. Catecolaminele au prin stimularea beta-receptorilor un efect inotrop pozitiv pe mai multe căi. Accelerează glicogenoliza şi inhibă glicogenogeneza. (Pe glicogenul hepatic un efect asemănător îl are glucagonul). Catecolaminele facilitează penetraţia pasivă de Ca^{++} din faza platoului de depolarizare prin deschiderea de noi canale, ca şi penetraţia Ca^{++} în reticulul sarcoplasmatic.

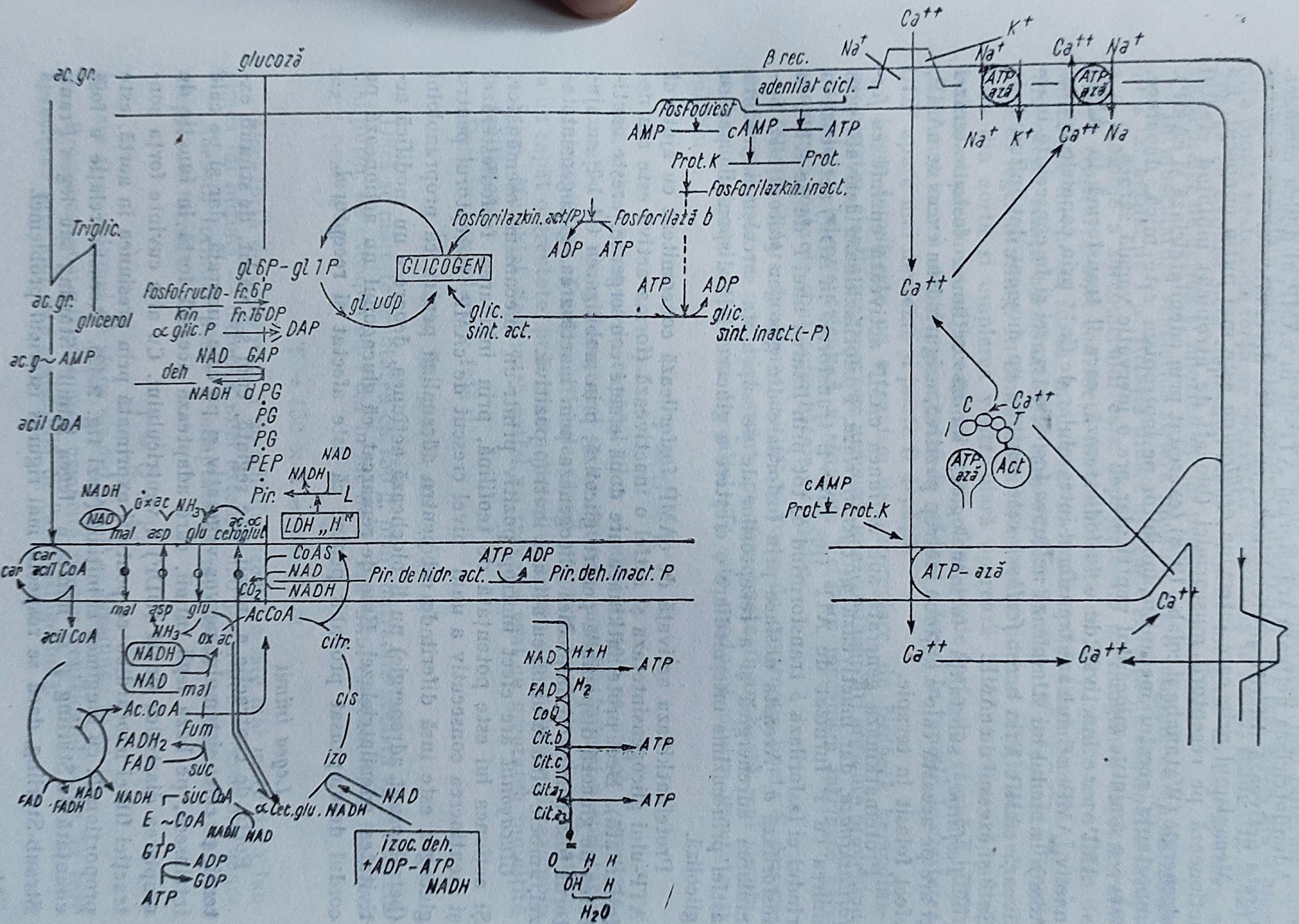


Fig. 2.41 — Metabolismul intermediar miocardic.

Adenilatciclaza activată transformă ATP-ul în cAMP al doilea mesager. Acesta activează diferite proteinkinaze, cu efecte diversificate.

Mecanismul prin care intervine *acetilcolina* este mai puţin cunoscut. Ea acţionează pe receptorii muscarinici (blocaţi de atropină) inhibînd efectul adrenergic (Watanabe şi colab., 1978) (exercitat prin adenilatciclază şi cAMP). Importanţa acestui mecanism inhibitor pe inotropism este mică, deoarece, cum s-a amintit, miocardul ventricular are o inervaţie vagală săracă.

AMPc este inactivat de o fosfodiesterază, care îl transformă în AMP, inactiv. AMPc stimulează transferul intracelular de Ca^{++} prin canalele ionice. Acesta la rîndul lui stimulează acţiunea fosfodiesterazei şi în consecinţă inactivează cAMP. Prin acest *feedback* este oprit la un moment dat influxul de Ca^{++} şi excesul de cAMP.

Teofilina, substanţă farmacologică, inhibă acţiunea fosfodiesterazei şi are pe această cale o acţiune inotrop pozitivă, asigurînd un exces de cAMP, efect folosit în terapie.

Proteinatkinaza generată sub acţiunea cAMP activează enzime ca *fosforilazkinaza*, dar inactivează *glicogensintetaza*. Fosforilazkinaza activată prin unirea cu P furnizat de ATP (pe care îl transformă în ADP) activează la rîndul ei fosforilaza *b* transformînd-o, tot prin fixarea unui P de pe ATP, în fosforilază *a*. Aceasta desface prin fosforilare din glicogen *glucoză* 1-P. Stimularea adrenergică şi a receptorilor de pe suprafaţa sarcolemei produce astfel prin enzime intermediare o creştere a glucozei-1-P, disponibilă pentru glicoliză.

Proteinatkinaza activată de cAMP fosforilează concomitent cu ajutorul ATP-ului glicogensintetaza şi astfel o inactivează (forma activă este cea nefosfarilată). Deci proteinatkinaza are două efecte convergente, creşte cantitatea de glucoză disponibilă pentru glicoliză, prin mobilizarea G1-1-P cu ajutorul fosforilazei, şi împiedică glicogeneza prin inactivarea glicogensintetazei, ambele pînă la urmă cu acţiune inotrop pozitivă.

Glucagonul are efect inotrop pozitiv printr-un mecanism asemănător. Şi acţiunea lui este potenţată de teofilină, prin inhibarea fosfodiesterazei şi menţinerea consecutiv a unui nivel crescut de cAMP. Receptorul pentru glucagon este însă diferit de cel pentru adrenalină pentru că propranololul (beta-blocant adrenergic) nu îi blochează acţiunea, deoarece nu modifică activitatea adenilatciclazei. Este de remarcat că glucagonul nu acţionează pe cordul decompensat probabil pentru că este afectat şi receptorul.

Legea inimii

Forţa de contracţie a inimii este reglată, cum s-a văzut, de stimuli externi, pe calea sistemului nervos vegetativ şi pe cale umorală, dar şi pe cale intrinsecă, pe baza legii inimii, care adaptează această forţă în funcţie de umplerea diastolică finală (UDF) a ventriculului. Cu alte cuvinte forţa contracţiei fibrei miocardice ce poate fi exprimată prin presiunea în aortă, este proporţională cu lungimea ei iniţială (vezi fig. 2.42). Această relaţie a fost enunţată de Starling şi se numeşte „legea inimii" Starling sau legea Frank Straub-Starling, dacă se respectă mai riguros istoricul problemei.

Această proprietate a miocardului de a se contracta mai puternic cînd elongaţia iniţială a fibrei, adică umplerea diastolică este mai mare, are o anumită limită peste care forţa de contracţie (presiunea în aortă) scade (fig. 2.42), ceea ce se explică prin depăşirea unui moment mecanic de suprapunere a filamentelor de actină şi miozină optim pentru contracţie.

În musculatura scheletică striată miozina are o lungime de aproximativ 1,5 μ iar actina de 1 μ. Relaţia dintre distensie şi forţa de contracţie începe la o lungime a sarcomerului care depăşeşte 1,5 μ. Lungimea sarcomerului pentru realizarea unei contracţii maximale este de 2,2 μ, peste care forţa de contracţie începe să scadă, momentul mecanic optim fiind depăşit. În miocard există relaţii asemănătoare, care explică limitele în care acesta beneficiază de legea Starling. În condiţiile unui miocard normal relaţia dintre presiunea din aortă şi umplerea ventriculară operează în zona eficientă, adică înainte ca presiunea să înceapă să scadă. Cînd scade forţa de rezervă a inimii ca la un miocard afectat, momentul de scădere a forţei în funcţie de creşterea UDF apare mai devreme şi poate fi depăşit.

Legea inimii este un mecanism de autoreglare, de *feedback* hemodinamic negativ, ejecţia mai mare ce urmează unei preîncărcări crescute prevenind acumularea intraventriculară a sîngelui. Este un mecanism intrinsec care adaptează forţa de contracţie bătaie cu bătaie.

Relaţia dintre lungimea iniţială şi forţa de contracţie poate fi demonstrată mai uşor pe muşchiul striat, pe care poate fi analizată mai simplu, pe baza formulei după care travaliul (T) este produsul dintre greutate şi înălţime :

$$T = G \times Î.$$

Să presupunem că la capătul liber al unui muşchi se aplică o greutate, de exemplu de 100 g ; muşchiul se va extinde, manifestîndu-şi proprietatea de extensibilitate. Dacă se stimulează un preparat muscular de care atîrnă la un capăt o greutate, prin contracţie îşi va scurta dimensiunile, de exemplu cu 5 cm. Muşchiul efectuează astfel un travaliu egal cu greutatea înmulţită cu înălţimea.

Deci în exemplul de faţă :

$$T = 100\ g \times 5\ cm = 500\ g/cm.$$

Dacă se măreşte greutatea cu 150 g, prin contracţie aceasta va fi ridicată mai puţin, de exemplu cu 4 cm în loc de 5. Travaliul efectuat va fi însă mai mare pentru că

$$T = 150 \times 4 = 600\ g/cm$$

Deci forţa de contracţie a muşchiului scheletic este mai mare dacă lungimea lui iniţială — datorită unei extensii mai puternice — este mai mare.

Această formulă poate fi adaptată la miocardul ventricular stîng sau drept sub forma :

$$T = Q \times P,$$

în care Q = volumul de sînge ejectat, iar P = presiunea în aortă.

Presiunea poate fi mai uşor urmărită pentru ventriculul stîng, la care aprecierea presiunii este realizabilă pe cale nesîngerîndă.

Gradul de extensie al miocardului nu poate fi însă măsurat direct, ci doar prin aprecierea umplerii ventriculare și aceasta doar cu aproximație, prin stabilirea radiologică sau echocardiografică a volumului cardiac în sistolă sau diastolă.

Calcularea volumului cardiac și măsurarea debitului sistolic cu ajutorul radioscopiei. Calcularea volumului cardiac se bazează pe formula :

$$V = \frac{V}{3} \times R^2,$$

care poate fi aplicată la inimă prin măsurarea Röentgen a diametrelor anteroposterior (D_A), latreal (D_M) și longitudinal maxim (D_L) ale inimii, aceasta devenind prin introducerea acestor parametri :

$$V = \frac{V}{3}\left(\frac{D_A}{2}\right)\left(\frac{D_M}{2}\right)\left(\frac{D_L}{2}\right)$$

Din diferența dintre volumul diastolic și sistolic determinată cu ajutorul unui tomograf sincronizat cu ciclul cardiac rezultă umplerea diastolică și se poate calcula și debitul sistolic aspect practic de altfel mai important. Metoda este însă aproximativă și presupune și o expunere la raze X. Echocardiograma poate servi mai bine acestui scop.

Relația dintre umplerea diastolică finală și forța contracției a fost inițial stabilită prin preparatul inimă-plămîn (P.I.P) realizat la cîine. Pe un asemenea preparat (fig. 2.43), pus la punct de Starling, se pot modifica și măsura atît gradul de umplere a inimii, adică extinderea inițială a fibrei musculare cît și presiunea în aortă, corespunzătoare cu greutatea ridicată. Toracele animalului de experiență (cîine) este deschis, iar circulația mare este derivată extracorporal. Artera aortă este ligaturată, sîngele fiind astfel obligat să ia calea unei ramuri a ei, artera anonimă. Un manometru (M_1) permite determinarea presiunii arteriale. Presiunea poate fi modificată cu ajutorul unei rezistențe (r) interpuse în circulație. Un manometru (M) indică valoarea rezistenței. Sîngele trece printr-un încălzitor (Î), fiind apoi vărsat într-un rezervor (R), situat la o înălțime reglabilă. Afluxul sanguin prin vena cavă superioară poate fi astfel modificat, fiind mai mare cînd se ridică rezervorul. Se obțin astfel cele două valori din care rezultă travaliul, Q și P, care permit stabilirea unei curbe de relație. Q poate fi modificat schimbînd înălțimea rezervorului, iar P manevrînd rezistența (r).

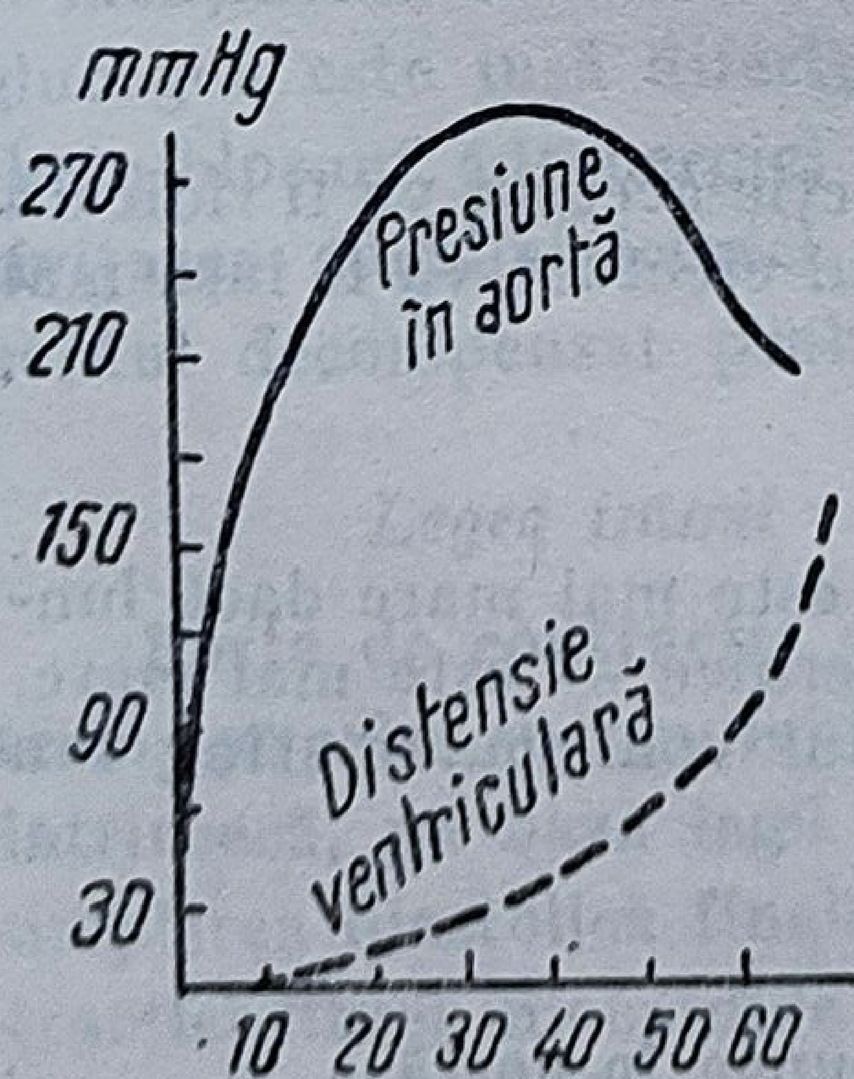


Fig. 2.42 — Relația între volumul diastolic final și presiunea în aortă.

Această metodă prezintă avantajul că inima nu mai este supusă influențelor reflexe reglatoare, păstrîndu-și o frecvență intrinsecă mai constantă.

Travaliul cardiac poate fi crescut fie prin mărirea rezistenței și, în consecință a presiunii sîngelui în aortă, fie a debitului (cantității de sînge expulzat), care este în funcție de înălțimea rezer-

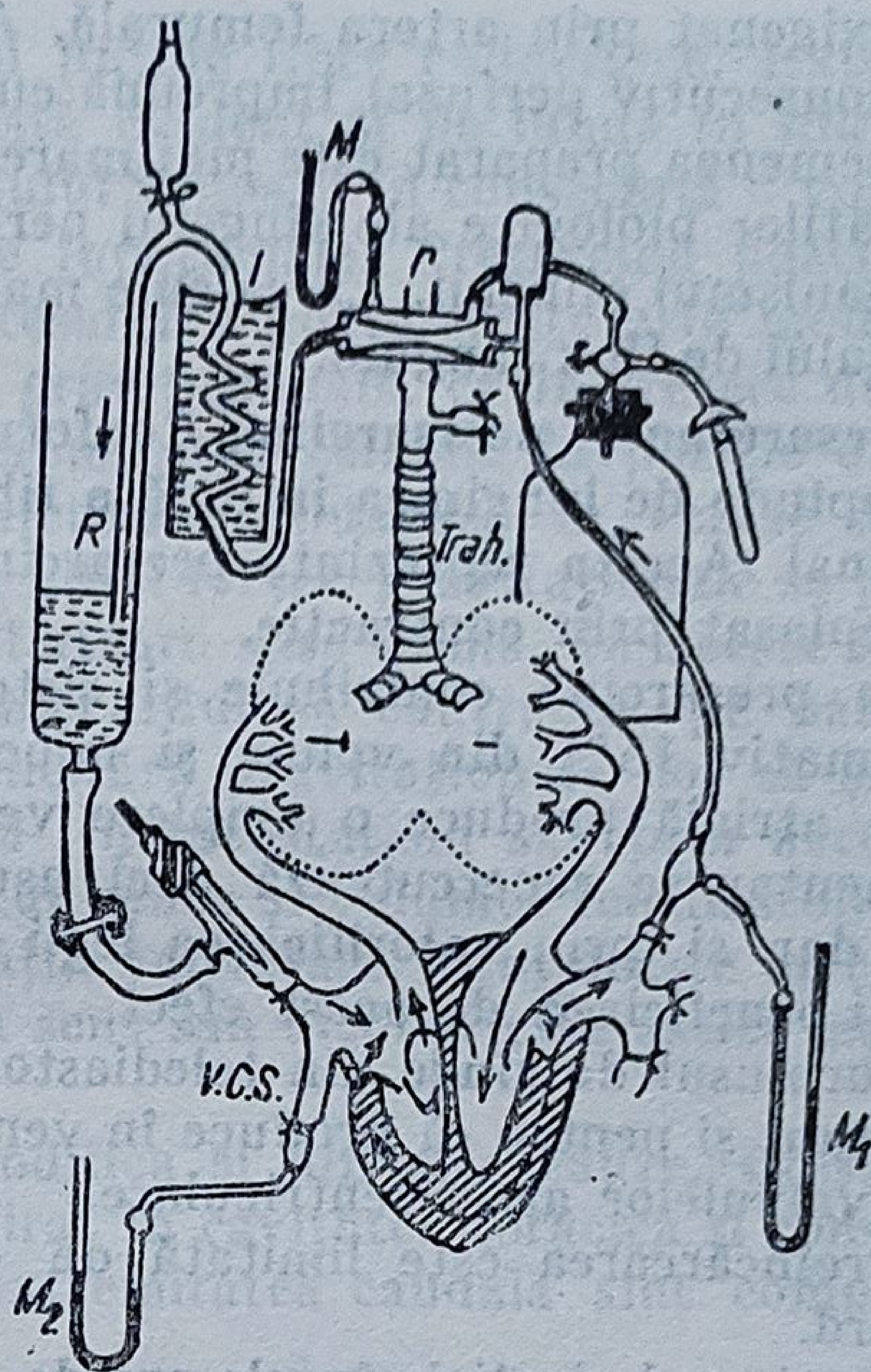


Fig. 2.43 — Preparat inimă-plămîn (PIP) (după Starling și Evans) ; r — rezistență ; M — manometru prin care se apreciază valoarea rezistenței ; I — încălzitor ; R — rezervor ; VCS — vena cavă superioară ; M_1 — manometru pentru presiunea arterială ; M_2 — manometru pentru determinarea presiunii venoase.

vorului prin care se modifică umplerea diastolică finală. Prin această metodă Starling a precizat încă de la începutul secolului relația dintre UDF și presiune.

Relații mai exacte au fost obținute de Sarnoff (1958) pe un preparat în care sîngele din ventriculul stîng este drenat prin aortă și acumulat într-un rezervor, de unde este readus, tot în inima stîngă, prin venele pulmonare (fig. 2.44). Sîngele coronarian venos este recuperat din inima dreaptă prin artera pulmonară și transfuzat în jugulara unui cîine, de la care este recoltat

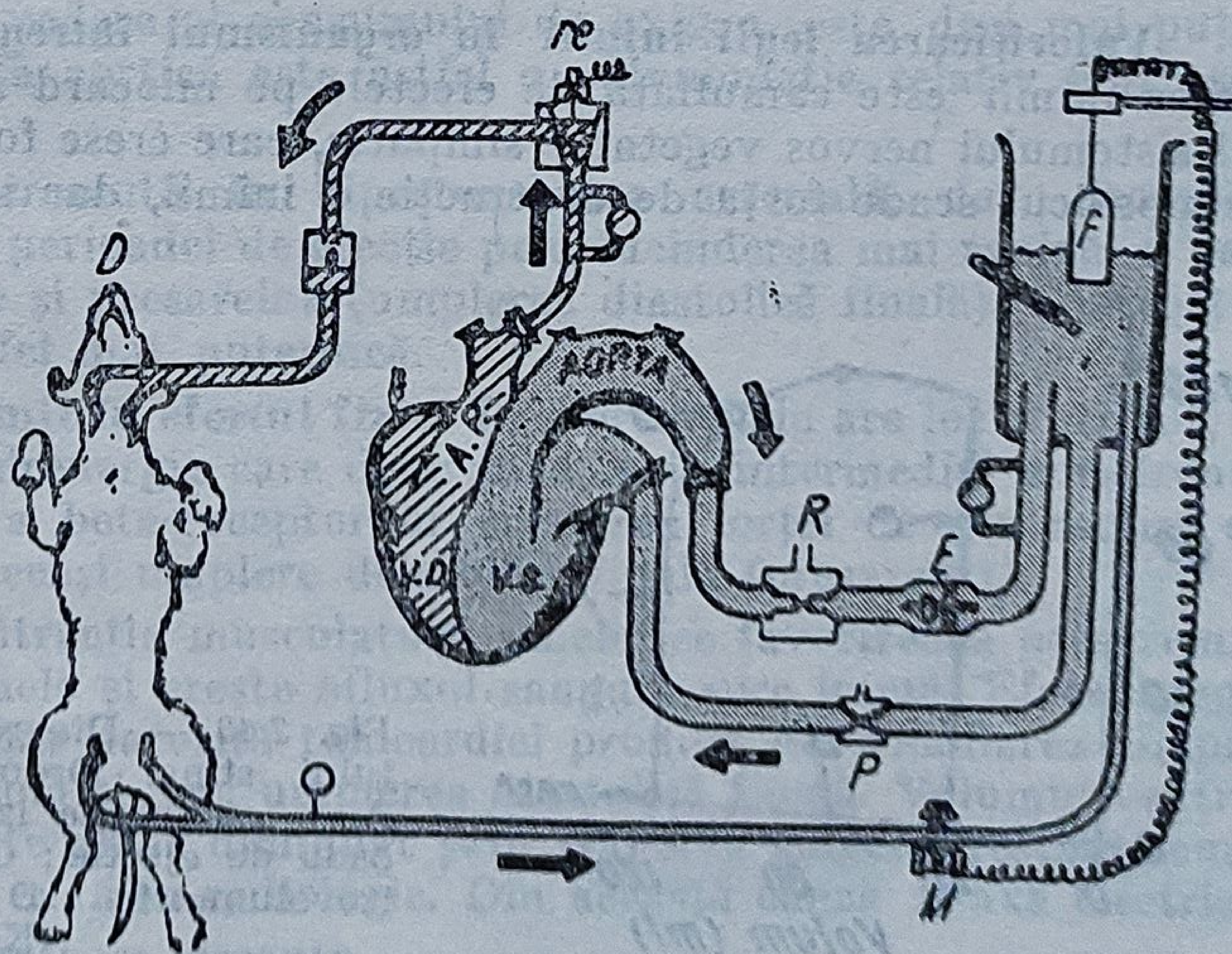


Fig. 2.44 — Preparatul Sarnoff ; R — rezistență ; r — rezervor ; f — flotor ; M — mecanism de autoreglare a fluxului de sînge de la cîine donator (D) ; E — electroturbinometru ; re — rezervor pentru donator ; VS — ventriculul stîng ; VD — ventriculul drept ; AP — artera pulmonară.

sînge oxigenat prin artera femurală. Acesta este adăugat sîngelui din rezervor și consecutiv perfuzat împreună cu cel aortic în inima stîngă. Viabilitatea unui asemenea preparat este mai mare datorită oxigenării sîngelui coronarian și calităților biologice ale sîngelui perfuzat în inimă cîștigate prin circulația din organismul cîinelui. La calcule mai precise au contribuit și perfecționarea controlului de flux sanguin.

Presarcina și postsarcina. Conform legii inimii, forța contracției miocardice depinde de lungimea inițială a fibrei miocardice, adică de volumul diastolic final. Acesta reprezintă presarcina, adică volumul de sînge ce urmează a fi deplasat prin contracție.

La presarcină contribuie și sistola atrială, ce adaugă în telediastolă aproximativ 15% din volum și miocardul se umple consecutiv mai mult. Sistola atrială produce o umplere ventriculară suplimentară. Acest volum suplimentar se repercutează deci asupra celui de sînge ejectat nu numai ca atare dar și prin valorificarea legii inimii. În fibrilația atrială ventriculul nu mai beneficiază de acest efect.

Surplusul de sînge din telediastolă provenit prin contracția atrială este important și pentru că produce în ventricul vîrtejuri care contribuie la închiderea valvulelor atrio-ventriculare.

Preîncărcarea este limitată de complianța mică a miocardului și de pericard.

În timpul ejecției sîngele are de întîmpinat postsarcina (postîncărcarea) adică rezistența opusă de presiunea sîngelui din aortă. Valoarea postsarcinei rezultă din integrarea variației de presiune sistolică în decursul ejecției (a travaliului util) după diagrama de lucru a miocardului (fig. 2.45), construită după raportul dintre presiune și volumul ventricular în decursul ciclului cardiac. Valoarea postsarcinei poate fi calculată din suprafața formată de curba ejecției ventriculare cu valoarea de pe abscisă care reprezintă umplerea ventriculară.

Postsarcina influențează retrograd și presarcina, deoarece de valoarea ei depinde și o cantitate de sînge restant. Dacă postsarcina crește, la volumul diastolic final se adaugă un supliment de sînge.

Valorificarea legii inimii în organismul întreg. În organismul întreg legea inimii este camuflată de efectele pe miocard ale stimulilor extrinseci ai sistemului nervos vegetativ simpatic, care cresc forța de contracție. Parasimpaticul scade forța de contracție a inimii, dar importanța acestui efect

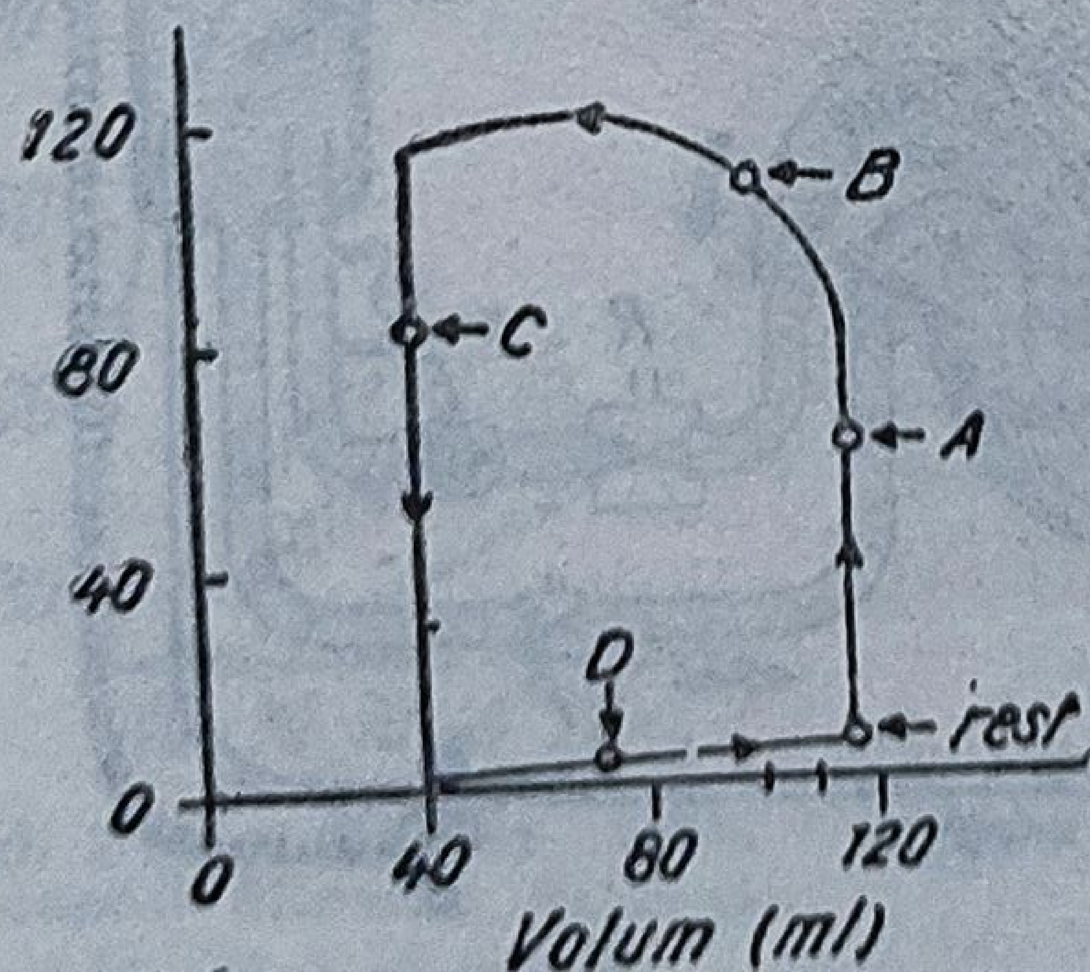


Fig. 2.45 — Diagrama de lucru a ventriculului stîng. Ordonată: presiune (mmHg). A — contracție izovolumetrică; B — perioada de ejecție; C — perioada de relaxare izovolumetrică; D — umplerea ventriculară (Katz, 1977).

este mică deoarece la ventricule acced puține fibre colinergice. Există însă situații în care legea inimii se manifestă evident și pe inima *in situ*. Astfel se întîmplă cînd are loc creșterea afluxului venos și în consecință a volumului diastolic final în diferite circumstanțe funcționale. Presarcina poate crește în diferite circumstanțe funcționale. Presarcina poate crește prin modificarea vectorului gravitațional și a solicitării gravitaționale, ca în trecere din orto- în clino- sau anti-ortostatism (cu extremitatea cefalică în poziție declivă), prin care sîngele din extremitățile inferioare afluxează în venele centrale sau în imponderabilitate, cînd datorită lipsei forței gravitaționale se produce un aflux de sînge din extremitățile inferioare spre inimă. În aceste situații, umplerea diastolică finală crește și miocardul se contractă, pe baza legii inimii, mai puternic. Modificări ale solicitării gravitaționale pot să și scadă preîncărcarea, ca în trecerea din clino- în ortostatism sau prin accelerație longitudinală pozitivă (+Gz) cînd fluxul venos și volumul telediastolic scad, prin deplasarea sîngelui spre extremitățile inferioare. Prin aceste mecanisme forța de contracție se modifică într-un sens sau altul și este astfel menținut echilibrul hemodinamic.

Volumul telediastolic se poate modifica și din alte cauze. Crește prin inspirație forțată, cînd sîngele este aspirat în cavitatea toracică și consecutiv în inimă, în imersie, cînd venele din extremitatea caudală sînt comprimate și sîngele este împins spre inimă.

Creșterea volumului telediastolic și prin aceasta valorificarea legii inimii are loc și în diferite circumstanțe clinice ca în bradicardie (sinusală, bloc atrio-ventricular, ritm nodal), deoarece diastola este mai lungă și crește presarcina.

Leziunile valvulare produc perturbații hemodinamice, unele mărind umplerea diastolică (presarcina) a ventriculului stîng sau drept, altele mărind postsarcina. Din prima categorie fac parte stenoza aortică sau pulmonară, insuficiență aortică, deoarece sîngele regurgitat în inimă în diastolă se adaugă celui preexistent. Legea Starling intervine mai eficient în insuficiența aortică, în care ejecția nu este stînjenită. Creșterea travaliului prin volum este mai eficientă din punct de vedere al consumului de oxigen, este deci mai puțin costisitoare. Insuficiența aortică este astfel o valvulopatie relativ mai ușor tolerată.

Postsarcina este crescută în hipertensiunea arterială, dar, deoarece determină o scurtare a perioadei de ejecție prin închiderea mai rapidă a valvulelor sigmoide, crește și presarcina (umplerea diastolică finală). Contracția miocardului devine astfel mai puternică.

Aplicarea legii inimii în efortul fizic. În efortul fizic are loc o stimulare a sistemului simpato-adrenergic care determină, prin intermediul noradrenalinei și adrenalinei și a beta-receptorilor creșterea forței de contracție, ce devine mai mare la aceeași umplere diastolică finală (presarcină).

În efortul fizic contracția musculaturii scheletice favorizează presarcina, deoarece comprimă venele și crește afluxul sanguin spre inimă. Efectul legii inimii este însă estompat datorită tahicardiei produse de stimularea simpaticului care scade diastola și deci umplerea diastolică finală. Volumul ventricular în telediastolă este chiar diminuat prin scăderea sîngelui restant, cum se poate constata prin examen radiologic. Din această cauză și axa electrică a inimii se poate orienta spre dreapta.

Antrenamentul fizic adaptează inima la efort crescîndu-i capacitatea de contracție, astfel, încît creșterea minut-volumului (debit sistolic × frecvență cardiacă) este realizată mai mult prin debitul sistolic decît prin frecvență. Inima reflectă într-o anumită măsură aspectul morfologic și funcțional al musculaturii scheletice. Un cord neantrenat la același efort realizează o creștere a debitului cardiac mai mult prin creșterea frecvenței decît a debitului sistolii. Într-un organism antrenat fizic cordul devine bradicardic și în repaus (fig. 2.46), deoarece creșterea debitului sistolic satisface necesitățile de oxigen la o frecvență mai mică. Bradicardia favorizează umplerea diastolică și cordul beneficiază de „legea inimii". Durata mai mare a diastolei ameliorează și randamentul cardiac, adică pentru același travaliu se consumă mai puțin oxigen. De bradicardie beneficiază și circulația coronariană deoarece aceasta crește în diastolă.

Legea Laplace aplicată la inimă. Legea Laplace exprimă relațiile dintre tensiunea pereților, presiunea exercitată asupra lor și volumul unei cavități Tensiunea (T) este astfel egală cu produsul dintre presiune (P) și rază (R): $T = P \times R$. Această relație se poate aplica și ventriculului.

Volumul telediastolic (presarcină) este dependent de afluxul venos și de proprietățile fizice ale ventriculului. Presarcina este limitată de complianța mică a miocardului și de pericard. Volumul diastolic final dezvoltă în ventricul o anumită presiune (presiune = forța exercitată pe o suprafață). Această presiune se exercită asupra miocardului, care se întinde, în funcție de calitățile lui, cu o anumită tensiune (tensiune = forța exercitată de-a lungul unei linii).

Tensiunea miocardului ventricular este la aceeași presiune cu atît mai mare cu cît grosimea lui este mai mică și invers. Ținînd seama de acest aspect, legea Laplace aplicată la inimă devine:

$$T = \frac{P \times R}{h}$$

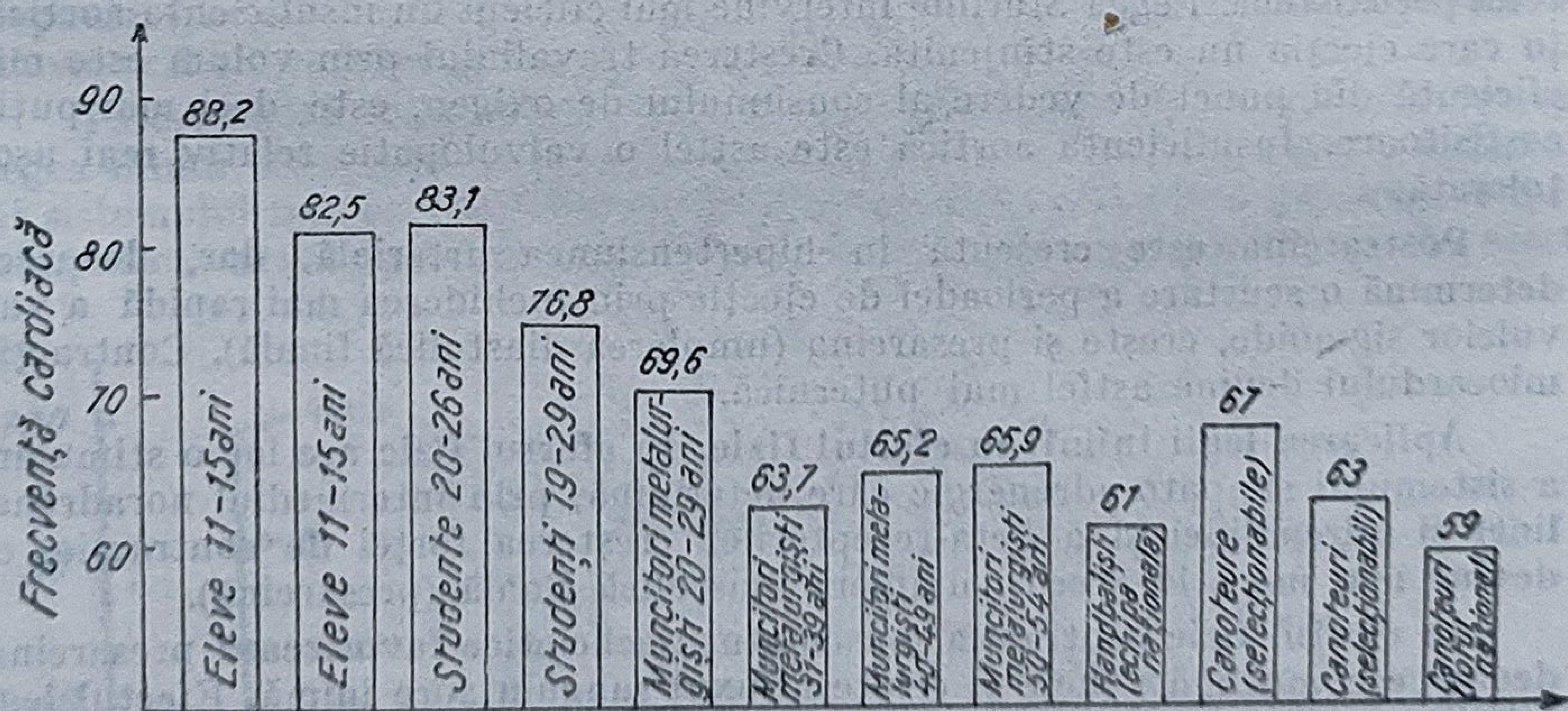


Fig. 2.46 — Frecvența cardiacă de repaus în funcție de vîrstă, sex și stare de antrenament fizic. A 4-a și a 5-a coloană de la stînga la dreapta, frecvența la un grup de studenți și respectiv muncitori metalurgiști de vîrstă asemănătoare. Ultimii sînt mai bradicardici datorită condiției fizice mai bune. Ultima coloană: frecvența cardiacă la un lot național de canotori.

în care h = grosimea miocardului. Conform aceleiași relații dacă ventriculul este dilatat pentru realizarea prin contracție a unei creșteri a presiunii la aceeași valoare este nevoie de dezvoltarea unei tensiuni mai mari, deci de o contracție mai puternică. Sistola este astfel mai costisitoare. Miocardul hipertrofiat, datorită unui număr crescut de miofilamente, la aceeași presiune și volum este supus la o tensiune mai mică. Și o anumită presiune va fi realizată printr-o contracție mai slabă.

Dacă miocardul se apropie de o formă sferică raza și în consecință tensiunea față de un volum și o presiune egală, cresc.

Relația dintre tensiune, presiune și rază se aplică în tehnică. De exemplu pentru transportul unui conținut sub presiune mică se folosesc cisterne mari, cu o singură încăpere (ca cele pentru lapte). Dacă acestea sînt destinate pentru transportul unui conținut sub presiune mare, ele sînt construite din tuburi multiple, cu rază mică, cum sînt cazanele de locomotivă cu aburi. Se evită astfel tensiunea mare a pereților și pericolul unei explozii.

Acest aspect se oglindește în forma inimii pe care o prezintă diferite specii. Astfel ventriculul de amfibii (ex. broască) are o formă sferică și pereții lui sînt subțiri, aspecte determinat de presiunea mică pe care o dezvoltă. Cavitatea ventriculară la girafă are o formă alungită de tub și un miocard îngroșat, în legătură cu presiunea sistolică mare, de 300 mgHg, necesară pentru irigarea centrilor encefalici. Grosimea ventriculară reduce valoarea tensiunii prin creșterea numitorului (h) din legea Laplace aplicată la inimă, iar forma de tub reduce raza.

Inima de om are un perete ventricular stîng mai dezvoltat decît cel drept și o formă mai alungită, de pară, cu o rază deci mai mică, în funcție de presiunea mai mare pe care trebuie să o dezvolte.

În sistolă cavitatea ventriculului stîng devine, datorită organizării fibrelor ventriculare, mai sferică, aspect ce nu favorizează forța de ejecție, generată de presiune.

Tensiunea (forța de contracție) dezvoltată prin contracția miocardului, este deci mai mare pentru a dezvolta aceeași presiune dacă volumul lui diastolic final este mai mare. Acest aspect, care rezultă din legea Laplace, se opune legii Starling, în sensul că o parte din beneficiul acesteia ce apare cînd crește volumul telediastolic este cheltuit printr-o forță de contracție suplimentară, necesară pentru a determina creșterea presiunii la un nivel determinat. De aici rezultă și importanța dezvoltării grosimii ventriculelor. În condiții normale presiunea intraventriculară crește concomitent cu volumul telediastolic, cordul operînd eficient pe porțiunea ascendentă a curbei de relație dintre volum și presiune, conform legii Starling. Porțiunea descendentă a acestei curbe nu este realizată în condiții normale. Apare însă în zona de operativitate, cînd ventriculul este dilatat și atrofiat, nefiind la un moment dat în stare să realizeze o contracție corespunzătoare unei creșteri eficiente a presiunii. Curba ce reprezintă presiunea din relația volum telediastolic/presiune va ajunge mai devreme pe panta descendentă.

Hipertrofia și atrofia ventriculară. Hipertrofia ventriculară, deci creșterea masei musculare, poate fi produsă prin suprasolicitare funcțională (în unele afecțiuni cardiace, anastomoză arterio-venoasă, stenoză aortică sau pulmonară, în hipertensiunea arterială, la atleți sau prin muncă fizică grea). Greutatea inimii poate crește de la 250—300 g la 500 g la atleți sau în cazuri patologice pînă la 1000 g. Această hipertrofie cu caracter compensator rezultă din supraîncărcarea izotonică (ca în insuficiențele valvulare) sau izovolumetrică (ca în stenoza pulmonară și aortică, hipertensiune arterială).

Uneori hipertrofiei îi urmează o dilatare cardiacă, deci o mărire a cavităţilor ventriculare, care poate evolua spre atrofie şi insuficienţă miocardică, deoarece pe lîngă suprasarcina impusă creşte şi forţa necesară pentru dezvoltarea aceleiaşi presiuni, conform legii Laplace. Posibilitatea miocardului de a se contracta mai puternic printr-o elongaţie iniţială mai mare este astfel anulată mai devreme.

Creşterea masei miocardice are loc prin dezvoltarea proteinelor contractile, a mitocondriilor şi a ţesutului conjunctiv. Creşte astfel diametrul şi lungimea celulei cardiace. Creşterea diametrului celulelor miocardice (de la 15 μ pînă la 30 μ) se produce prin dezvoltarea unui număr mai mare de miofilamente şi prin creşterea lungimii lor, prin apariţia unor noi sarcomeri (generaţi din discurile intercalate sau din zonele Z) mai degrabă decît prin alungirea lor. Raportul normal celulă/capilar de 1/1 rămîne acelaşi. Teoria unei rămîneri în urmă a capilarizaţiei faţă de numărul celulelor este depăşită.

Dilatarea atrage după sine cu timpul o restructurare a miocardului care îi afectează funcţia contractilă. Sarcomerii se alungesc şi raporturile dintre miofilamentele de actină şi miozină se modifică. Se produce şi o reorganizare a straturilor de fibre musculare, care se şi reduc şi miocardul devine mai subţire, ceea ce se reflectă de asemenea în formula Laplace aplicată la inimă, după care tensiunea este invers proporţională cu grosimea miocardului.

Regenerarea miocardului. Miocardul embrionar şi postnatal se dezvoltă prin hiperplazie. Cu toate că există unele dovezi de hiperplazie şi în miocardul adult (celulele miocardice din cultură se divid, în contrast cu cele ale musculaturii scheletice), se admite mai degrabă că în acestea, ca şi în musculatura scheletică, celulele mature nu se mai divid.

În condiţii normale între procesul de uzură şi sinteză a structurilor proteice din miocard există un echilibru. Regenerarea (la şobolan) unei jumătăţi din miofilamente are loc în 10—12 zile, a mitocondriilor în 5—6 zile. La un proces de regenerare sînt supuşi şi alţi componenţi proteici ai miocardului, ca ATP-aza etc.

Procesul de sinteză este datorat, ca şi în alte ţesuturi, ADN-ului nuclear şi ARN-ului mesager ce transmite mesajul genetic la ARN-ul ribozomal. Pentru înglobarea aminoacizilor în proteinele structurale este folosită energia din legăturile macroergice de fosfor (~P) din ATP. Reglarea proceselor de sinteză în funcţie de uzură este încă nelămurită.

Dezvoltarea miocardului este influenţată de diferiţi hormoni care în general intervin în dezvoltarea viscerală, ca : hormonul somatotrop, hormonii tiroidieni, insulina, testosteronul. Ei intervin probabil şi în hipertrofia miocardică, fără a fi determinanţi deoarece aceasta se produce şi prin supraîncărcarea unei inimi *in vitro*, în care s-a constatat că înglobarea aminoacizilor în proteinele proprii creşte după chiar 3 ore de suprasarcină.

Scăderea forţei de contracţie a miocardului la bătrîni în insuficienţa cardiacă sau chiar cea produsă de repaus fizic prelungit se explică prin sinteza deficitară a acestor proteine. Sinteza lor este favorizată şi de antrenamentul fizic.

DEBITUL CIRCULATOR

Prin debit circulator (minut volum) se înţelege cantitatea de sînge eliminată de inimă în circulaţie în decurs de un minut, iar debitul sistolic (volum-bătaie este cantitatea de sînge eliminată cu fiecare sistolă.

Aceste valori nu pot fi apreciate prin metode directe, ci se determină indirect. Una din metodele indirecte se bazează pe principiul Fick, pornind de la premiza următoare: cantitatea de sînge expulzată prin aortă este egală cu cea eliminată prin artera pulmonară, care trece obligatoriu prin plămîni, unde se elimină bioxidul de carbon şi se fixează oxigenul (fig. 2.47). Pe baza principiului Fick circulaţia într-un anumit teritoriu poate fi calculată după cantităţile unor substanţe eliminate sau fixate. Cantitatea de sînge care a trecut în unitatea de timp prin plămîni se poate astfel aprecia după cantitatea de bioxid de carbon eliminată sau de oxigen fixată de sînge.

Să presupunem, de exemplu că prin expiraţie se elimină într-un minut 200 ml CO_2. Cunoscînd volumul de CO_2 conţinut în sîngele venos, se poate calcula cantitatea de sînge din care au fost eliminaţi cei 200 ml. Sîngele arterial conţine de exemplu 55 vol % bioxid de carbon, adică într-o sută de mililitri de sînge sînt fixaţi 55 ml CO_2, iar cel venos conţine 60 vol %. Înseamnă că din fiecare 100 ml de sînge trecuţi prin plămîn se elimină 5 ml CO_2 (60—55). Prin regula de trei simplă se află cantitatea de sînge din care s-au eliminat cei 200 ml CO_2:

5 ml CO_2 . . . . 100 ml sînge
200 ml CO_2 x

$$x = \frac{200}{5} \times 100 = 4\,000 \text{ ml, adică 4 litri sînge.}$$

Deci, în fiecare minut, inima elimină în circulaţie, prin artera pulmonară şi aortă, 4 litri de sînge, reprezentînd minut-volumul. Debitul sistolic (volum-bătaie) reiese împărţind această cifră la numărul contracţiilor pe minut. De exemplu, în cazul dat, la o frecvenţă de 80 bătăi/minut în fiecare sistolă se expulzează 50 ml de sînge.

Pe baza acestui principiu se poate calcula minut-volumul şi dacă se cunoaşte oxigenul fixat în sînge. Să presupunem, de exemplu, că din 19 vol % oxigen, cît conţine sîngele arterial, ţesuturile reţin 6 vol %. Conţinutul în oxigen al sîngelui venos va fi, în consecinţă de 13 vol %. La un consum total de 250 ml O_2 pe minut, cantitatea totală de sînge care a fixat oxigen va fi de:

$$\frac{250 \times 100}{6} = 4\,160 \text{ ml} = 4{,}16 \text{ l}$$

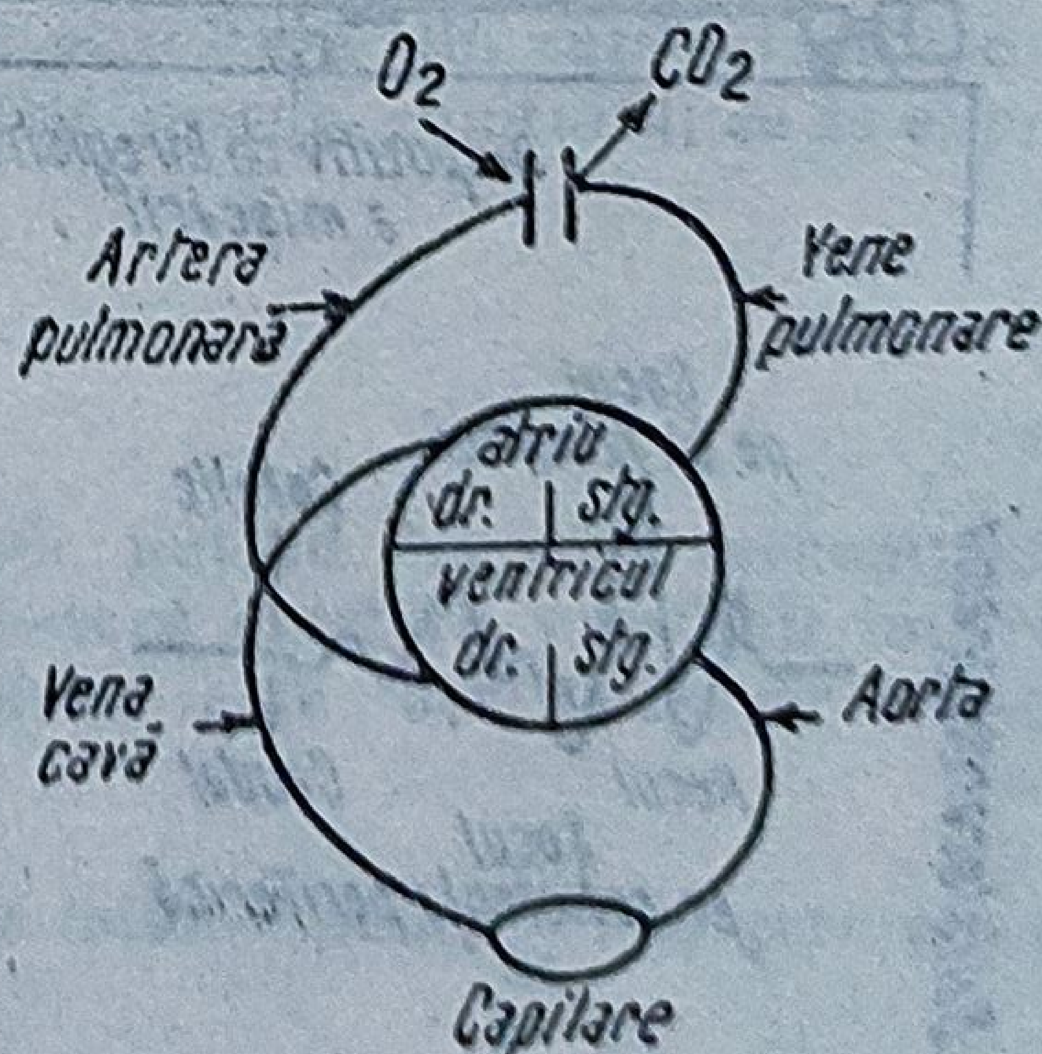


Fig. 2.47 — Schema circulaţiei cu eliminarea de CO_2 şi captarea de O_2 în mica circulaţie.

Consumul de oxigen sau bioxid de carbon al organismului se măsoară recoltînd sînge dintr-o arteră și sînge venos din inima dreaptă, prin puncție (în experiment pe animale) sau prin cateterism cardiac. Proba de sînge din inima dreaptă este necesară deoarece reprezintă un amestec provenit din toate teritoriile organismului (sînge venos cu compoziție medie).

Această metodă poartă denumirea de metoda directă Fick.
O metodă mai comodă, care nu necesită pucție sau cateterism, este cea indirectă, a lui Douglas și Haldane, în care conținutul de bioxid de carbon al sîngelui se determină analizînd tensiunea CO_2 din aerul alveolar. Conținutul sîngelui venos în CO_2 se precizează inhalînd succesiv dintr-un sac Douglas un aer cu diverse concentrații de bioxid de carbon. Cînd aerul expirat nu mai modifică concentrația în CO_2 din sacul Douglas, concentrația — respectiv presiunea parțială a CO_2 din aerul din sac — devine egală cu concentrația CO_2 (tensiunea parțială) din sîngele venos.

Debitul cardiac poate fi determinat și prin alte metode de pildă inhalînd în acest scop un gaz inert, acetilenă. Din solubilitatea ei în sînge și din volumul inhalat se poate deduce cantitatea de sînge necesară pentru dizolvarea ei. În acest scop poate fi folosită și o substanță radioactivă (RISA) sau albastru Evans (T 1824). Debitul se calculează după curba solubilității în decursul sistolei.

Debitul cardiac poate fi apreciat cu aproximație și pe baza unor relații dintre tensiune și puls, ca și cu ajutorul balistocardiogramei care este înregistrarea balansării corpului produsă de evenimentele mecanice ale inimii în decursul ciclului cardiac. A fost la început înregistrată prin înscrierea balansării unei planșete suspendate, pe care se află un subiect în decubit dorsal. Astăzi se folosesc traductori de accelerație plasați pe creasta tibială. Expulzarea sîngelui determină mișcări craniale și caudale ale întregului corp în funcție de evoluția ciclului cardiac (fig. 2.48). Se obține astfel o balistocardiogramă. Analiza ei permite calcularea volumului bătaie (a debitului sistolic).

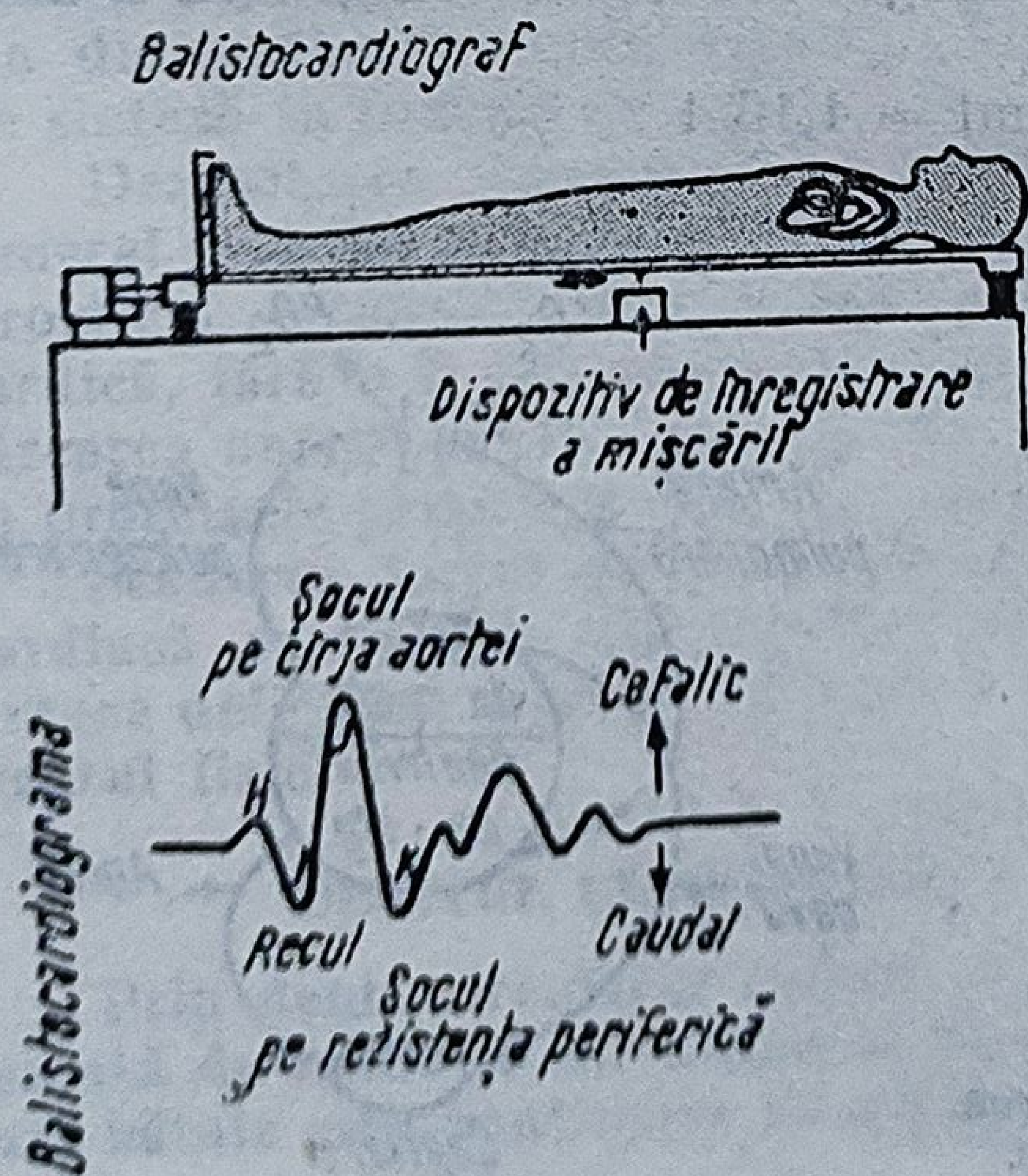


Fig. 2.48 — Balistocardiograful și balistocardiograma.

Unda H de pe balistocardiogramă este produsă de mişcarea craniala a inimii în faza izovolumetrică a sistolei. Unda I este produsă de un recul caudal, prin expulzarea sîngelui în aortă. Unda J se datorează deplasării craniale a corpului prin impactul sîngelui cu cîrja aortei. Unda K este produsă de impactul cu ramificaţia iliacă, care determină o deplasare caudală.

Debitul sistolic poate fi determinat, cum s-a amintit şi la Roentgen sau prin echocardiografie după diferenţa volumului cardiac în sistolă şi în diastolă.

Minut-volumul şi debitul sistolic (volum-bătaie) variază în diferite circumstanţe fiziologice şi patologice. În condiţii normale, debitul sistolic este de 50—80 ml. În repaus, minut-volumul are o valoare de 4—5 litri, crescînd în diferite împrejurări ca în efortul muscular (pînă la 30—40 l la atleţi), în decursul digestiei (cu 15—20%) la temperaturi ridicate, în stări de anxietate, de mînie. Scade în timpul somnului.

Travaliul cardiac

Lucrul mecanic (travaliul) este definit ca produsul dintre greutate şi înălţime :

$$T = G \times I$$

Acest raport se poate aplica şi la calcularea lucrului mecanic al inimii, echivalînd greutatea cu cantitatea de sînge ejectată (Q) în circulaţie, iar înălţimea, cu valoarea presiunii arteriale (P). Se obţine astfel formula :

$$T = Q \times P$$

Adaptînd formula la valorile cunoscute ale activităţii cardiace obţinem : T = 60 ml (volumul sistolic) × 0,1 (valoarea medie a presiunii arteriale) × × 13,6 (mercurul în care se măsoară tensiunea arterială este de 13,6 ori mai dens decît apa) × 1,055 (densitatea sîngelui) = 86 gram/metri în fiecare sistolă*.

Aceasta este valoarea activităţii inimii stîngi. Lucrul mecanic al inimii drepte este de o cincime din acela al inimii stîngi, presiunea sîngelui în arterea pulmonară fiind în medie de 20 mmHg. Valoarea aflată de 86 gram/metri, este astfel împărţită la 5 şi înmulţită cu 6, obţinîndu-se pe această bază travaliul cardiac în decursul unei sistole într-un minut dacă îl raportăm la frecvenţă, într-o oră sau 24 de ore.

Eficienţa cardiacă. Eficienţa cardiacă rezultată din raporul dintre travaliul cardiac (lucrul mecanic) şi cantitatea de energie cheltuită, ce se exprimă prin consumul de oxigen al miocardului

$$\text{Eficienţa} = \frac{T}{O_2}$$

Eficienţa cordului dilatat este mai mică, putînd deveni şi necompensat, din cauza creşterii forţei de contracţie necesară creşterii presiunii intraventriculare. Pentru realizarea creşterii presiunii este deci necesar un con-

---

* la care se poate adăuga un aşa-numit factor cinetic $\frac{p}{2g}$, în care p = greutatea sîngelui expulzat.

sum mai mare de oxigen. Prin aceeaşi relaţie dintre travaliu ($Q \times P$) şi consumul de oxigen se explică şi eficienţa cardiacă scăzută din tahicardie. Tahicardia este mai costisitoare din cauza contribuţiei mai importante izovolumetice, în care nu apare travaliul extern deoarece $Q = 0$. Eficienţa cardiacă este scăzută şi în hipertensiunea arterială cînd consumul de oxigen pentru acelaşi travaliu este mai mare din cauza creşterii postsarcinii.

Capacitatea maximă de oxigen. Captarea de oxigen de către organism depinde de funcţia pulmonara şi cardiacă. Capacitatea lor funcţională în ansamblu poate fi apreciată prin capacitatea maximă de oxigen (VO_2Mx), ce exprimă cantitatea de oxigen care poate fi captată printr-un efort maxim. Acesată valoare poate fi măsurată direct sau dedusă, prin metode indirecte. Este în jur de 2 000 ml/min, la neantrenaţi. La antrenaţi poate fi mai mare de 6 000 ml/min.

ACTIVITATEA ELECTRICĂ A INIMII

Potenţialele intracelulare ale miocardului. Ca şi activitatea altor ţesuturi musculare, nervoase sau glandulare şi contracţia miocardului este însoţită de modificări electrice, ce pot fi înregistrate cu ajutorul unor microelectrozi intracelulari sau cu electrozi plasaţi pe suprafaţa cutanată a corpului. În stare de repaus miocardul, ca şi alte ţesuturi, are un potenţial intracelular negativ. Potenţialul intracelular negativ al celulei miocardice este determinat de repartizarea inegală a anionilor şi a cationilor la suprafaţa membranei şi în interiorul celulei. Potenţialele de acţiune înregistrate cu microelectrozi intracelulari sînt caracteristice diferitelor zone de miocard adult sau embrionar. Excitaţia normală a miocardului începe de la ţesutul embrionar ce formează nodulul sinoatrial (nSA). Cum s-a amintit, excitaţia automată a nSA se datorează unei depolarizări lente în faza de repaus, potenţial negativ de 55—60 mV apropiindu-se printr-o pătrundere lentă de Na^+ de punctul de „aprindere", potenţialul de acţiune fiind determinat de o penetraţie rapidă de ioni de Na. Repolarizarea are loc prin eflux de cationi de K. Excitaţia se răspîndeşte apoi în atrii şi determină contracţia, care este însoţită, prin pătrundere de cationi de Na, de o depolarizare. Prin introducerea unui microelectrod în fibra miocardică ventriculară adultă se înregistrează un potenţial de repaus negativ 80—85 mV, consecinţă a procesului de polarizare. Stimularea miocardului este urmată de o depolarizare rapidă. Din negativ, interiorul celulei devine pozitiv, realizîndu-se astfel un vîrf de potenţial (*overshoot*) de 15—30 mV, cu o durată de 6—15 ms. Depolarizarea se produce prin pătrunderea intracelulară a ionilor de Na. Vîrful potenţialului de acţiune este urmat de un platou (100 ms) şi apoi de o repolarizare în pantă (cca 100—150 ms). Platoul de depolarizare este susţinut de un influx de ioni de Ca^{++} prin canale ionice iar repolarizarea este produsă prin eflux de ioni de K. La sfîrşitul activării există un exces intracelular de ioni de Na concomitent cu un deficit de ioni de K. Concentraţia normală intra- şi extracelulară de ioni de K şi Na se restabileşte încă de la începutul repolarizării datorită unui transport activ prin intervenţia ATP-azei $Na^+—K^+$ dependente. Polarizarea se păstrează datorită proprietăţilor izolatoare ale sarcolemei, a influxului

2 K contra a 3 Na şi proceselor metabolice intracelulare din care rezultă anioni organici. În acelaşi timp Ca^{++} acumulat în celulă este expulzat printr-o pompă Ca-Na, tot cu ajutorul unei ATP-aze.

Perioada de repolarizare scade odată cu creşterea frecvenţei cardiace, contribuind astfel, alături de scurtarea diastolei la creşterea frecvenţei cardiace.

Depolarizarea este urmată de contracţia miocardului. La sfîrşitul repolarizării, contracţia nu este terminată (fig. 2.49).

Sarcina intracelulară negativă a unui ţesut polarizat poate fi pusă în evidenţă la nivelul muşchilor striaţi cu ajutorul unui galvanometru prin plasarea unui electrod pe suprafaţa de secţiune şi altul în contact pe suprafaţa intactă. Se constată o încărcare negativă a suprafeţei lezate şi pozitivă a celei intacte. Între cele două suprafeţe ia astfel naştere un curent de repaus, produs de potenţialul electric intracelular negativ.

Înaintarea liniară a curentului de acţiune pe suprafaţa membranei. Activarea unui ţesut muscular este însoţită de o negativare care se răspîndeşte pe suprafaţa lui. Redistribuţia ionică determină o negativare a suprafeţei active faţă de cea în repaus. Între regiunea activă şi suprafaţa de repaus apare astfel o diferenţă de potenţial care dă naştere unui curent de acţiune. Unda de excitaţie înaintează, cuprinzînd regiuni diferite, iar după trecerea ei, ţesutul se repolarizează. Activarea lineară poate fi urmărită cu ajutorul unui galvanometru, conectat cu doi electrozi plasaţi în două puncte diferite ale ţesutului activ. Înaintarea excitaţiei generează diferenţa de potenţial datorită încărcării electrice a ţesutului aflat sub electrozi. Vectorul de excitaţie înaintează, ţesutul de sub primul electrod devine negativ, acul galvanometrului deviază corespunzător şi se înregistrează o undă pozitivă. Ulterior excitaţia ajunsă între electrozi se traduce printr-o poziţie neutră a acului galvanometrului apoi urmează o undă inversă, în momentul în care excitaţia se află în dreptul celui de al doilea electrod, şi o revenire la poziţia iniţială cînd se deplasează mai departe. Se înregistrează astfel o undă bifazică, ce caracterizează înaintarea liniară a excitaţiei. Datorită formei neliniare a miocardului, răspîndirea excitaţiei la suprafaţa lui are un drum neliniar, ce generează un vector mai complex.

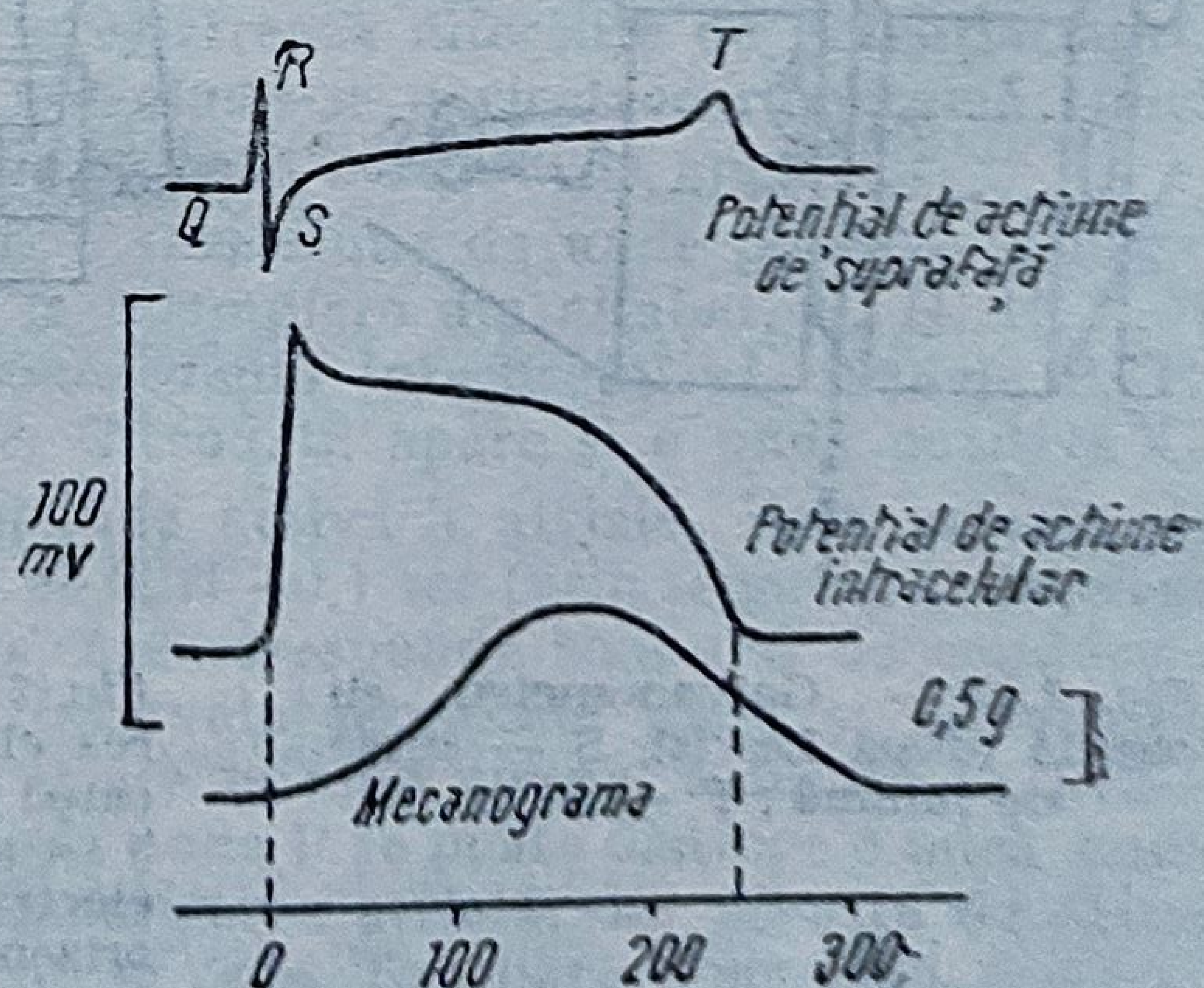


Fig. 2.49 — Curentul de acţiune din miocard comparat cu mecanograma.

ELECTROCARDIOGRAMA

Modificările electrice ale inimii pot fi înregistrate sub formă de electrocardiogramă (ecg), prin care se înscrie înaintarea potențialelor de acțiune de pe suprafața miocardului. Prin activare, suprafață depolarizată a miocardului devine negativă. Înaintarea frontului de excitație este urmată de fenomenele mecanice de contracție, la interval de 20 ms. Ecg furnizează informații funcționale și clinice deosebit de prețioase, fiind larg folosită pentru aprecierea activității inimii în diferite circumstanțe.

Curenții de acțiune generați prin depolarizarea miocardului se răspîndesc în întreg corpul, ceea ce permite înregistrarea lor prin electrozi plasați pe suprafața cutanată. Direcția și intensitatea vectorului de depolarizare în miocard este variabilă, așa cum rezultă și din forma electrocardiogramei. Deși traseul ecg se aseamănă cu cel al potențialelor de repaus și de acțiune înregistrate prin microelectrozi, cele două trasee exprimă fenomene diferite, singura relație fiind faptul că ecg este produsă de negativarea de suprafață pe care o creează prin activare procesul de depolarizare, a cărei înaintare produce diferența de potențial între zone diferite ale suprafeței miocardice.

Prima electrocardiogramă cu aspectul pe care îl cunoaștem a fost înregistrată de Einthoven în 1902, cu ajutorul unui galvanometru cu coardă (fig. 2.50).

Astăzi curenții de suprafață produși de depolarizarea miocardului se înscriu cu ajutorul unor oscilografe catodice, cu inerție minimă (fig. 2.51).

Electrocardiograma poate fi obținută prin diferite procedee, în funcție de locul pe care se plasează electrozii.

În experiment și numai ocazional la om, curenții de acțiune pot fi culeși cu un electrod plasat direct pe suprafața miocardului (culegere directă). Contactul direct al electrodului cu epicardul îi modifică însă proprietățile de conductor și deci asemenea înregistrare nu este avantajoasă. Pot fi înregistrate

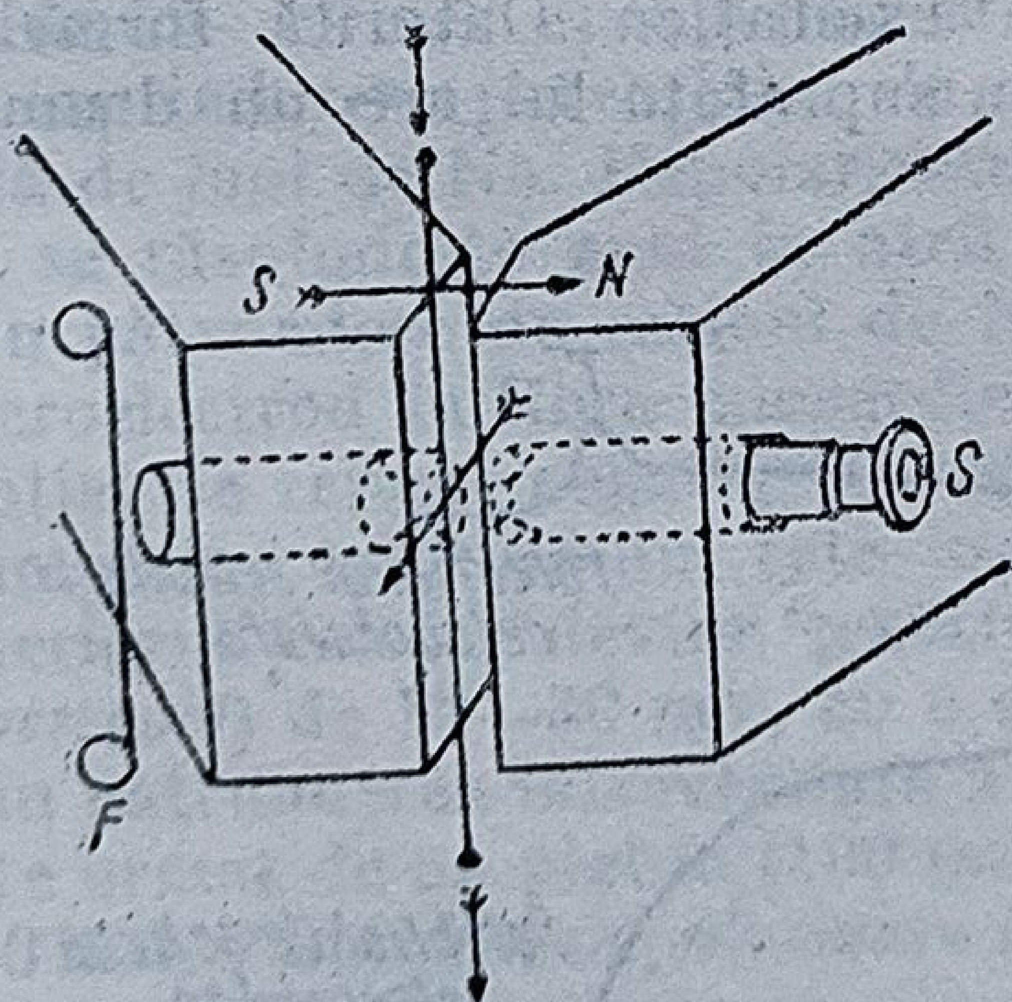


Fig. 2.50 — Galvanometru cu coardă (după Lewis). S — sursă de lumină ; F — film.

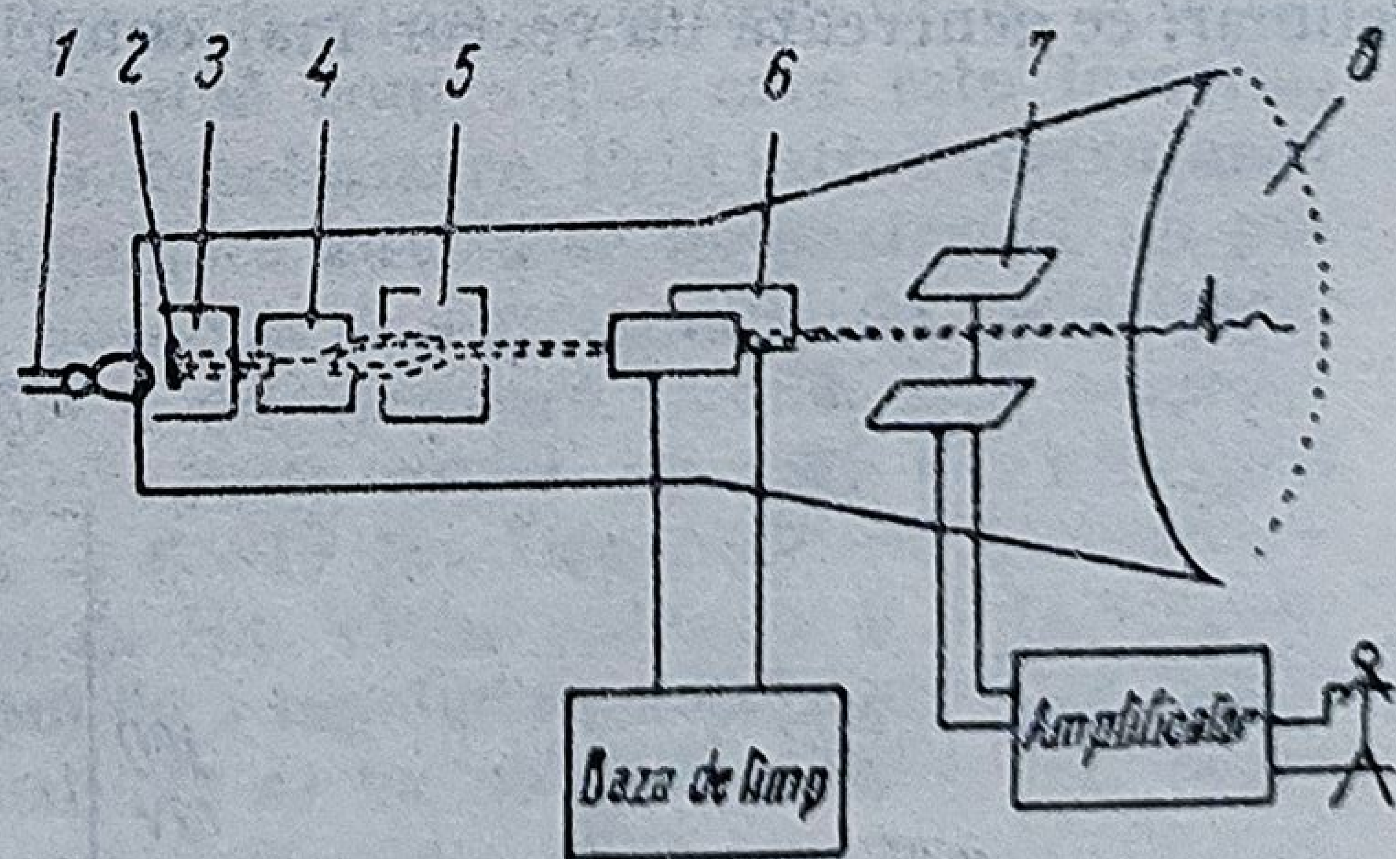
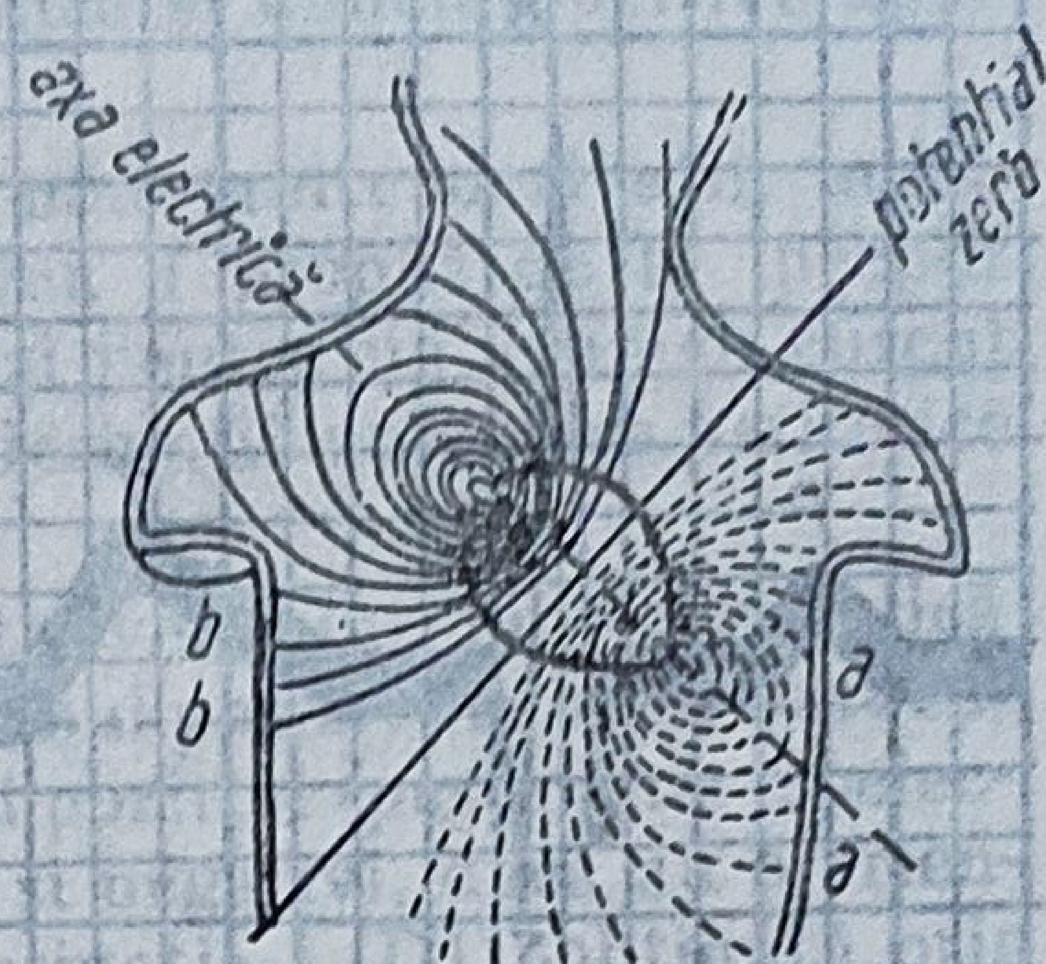


Fig. 2.51 — Oscilograf catodic pentru înscrierea electrocardiogramei. 1 — filament ; 2 — catod ; 3 — grilă de comandă ; 4 — anod ; 5 — anod de accelerare și facilitare (lentilă electrică statică) ; 6 — plăci de deviație pe orizontală ; 7 — plăci de deviație pe verticală ; 8 — ecran (Bengulescu).

Fig. 2.52 — Răspîndirea curenților de acțiune la suprafața corpului. Axa electrică unește punctele cu diferență maximă de potențial (după Waller).



și derivații endocavitare, cînd electrodul explorator este introdus într-o cavitate cardiacă. Potențialele pot fi culese și prin introducerea electrodului explorator în esofag (culegerea semidirectă), în imediata vecinătate a miocardului. Deviațiile esofagiene se notează cu litera E, urmată de o cifră care indică adîncimea de la arcada dentară la care a fost introdus electrodul.

Pentru examenul clinic și funcțional se fac culegeri indirecte, electrozii fiind plasați pe suprafața corpului. Se obțin înregistrări corecte deoarece corpul, datorită electroliților din țesuturi, este un bun conducător de electricitate. Țesuturile, inclusiv cel osos, conduc curenții de acțiune cu viteză practic egală (fig. 2.52), cu excepția celui pulmonar, pe care îl străbat mai greu.

Pentru efectuarea electrocardiogramei cu electrozi de suprafață (înregistrare indirectă) se întrebuințează în mod curent electrozi metalici, înfășurați în tifon îmbibați cu soluție clorurosodică sau cu paste speciale. Electrozii pot fi plasați în diferite regiuni ale suprafeței cutanate, realizîndu-se mai multe tipuri de derivații.

MORFOLOGIA ELECTROCARDIOGRAMEI NORMALE

Forma electrocardiogramei (ecg) obținută pe suprafața corpului depinde de locul unde sînt plasați electrozii. Dacă un electrod este plasat pe brațul drept iar altul pe piciorul stîng se înregistrează diferențe de potențial apropiate de axul anatomic al inimii, obținîndu-se o electrocardiogramă tipică ce reproduce înaintarea curenților de la baza cordului la apex.

Electrocardiograma constă dintr-o succesiune de unde pozitive și negative, inspirat notate cu litere alese la întîmplare din alfabet, P, Q, R, S, T (fig. 2.52), deoarece nu impun o concordanță interpretativă. Undele P, R, T sînt pozitive, iar Q și S negative. Cîteodată apare și o undă pozitivă U.

Unda P (0,08—0,12 sec) corespunde activării atriale. Este urmată de segmentul izoelectric PQ, cu durată de 0,04—0,1 sec (prin segment se înțelege linia izoelectrică dintre două unde) care corespunde timpului de conducere atrio-ventriculară. Intervalul PQ (intervalul cuprinde unde și segmente), care conține unda P și segmentul PQ are în mod normal o durată de 0,12—0,20 sec. În anumite circumstanțe după unda P se poate distinge o mică undă negativă Ta, care corespunde cu repolarizarea atrială, dar aceasta de obicei este înglobată în complexul QRS și nu se vede. Ta apare doar cînd segmentul PQ se alungește, ca în blocul atrio-ventricular.

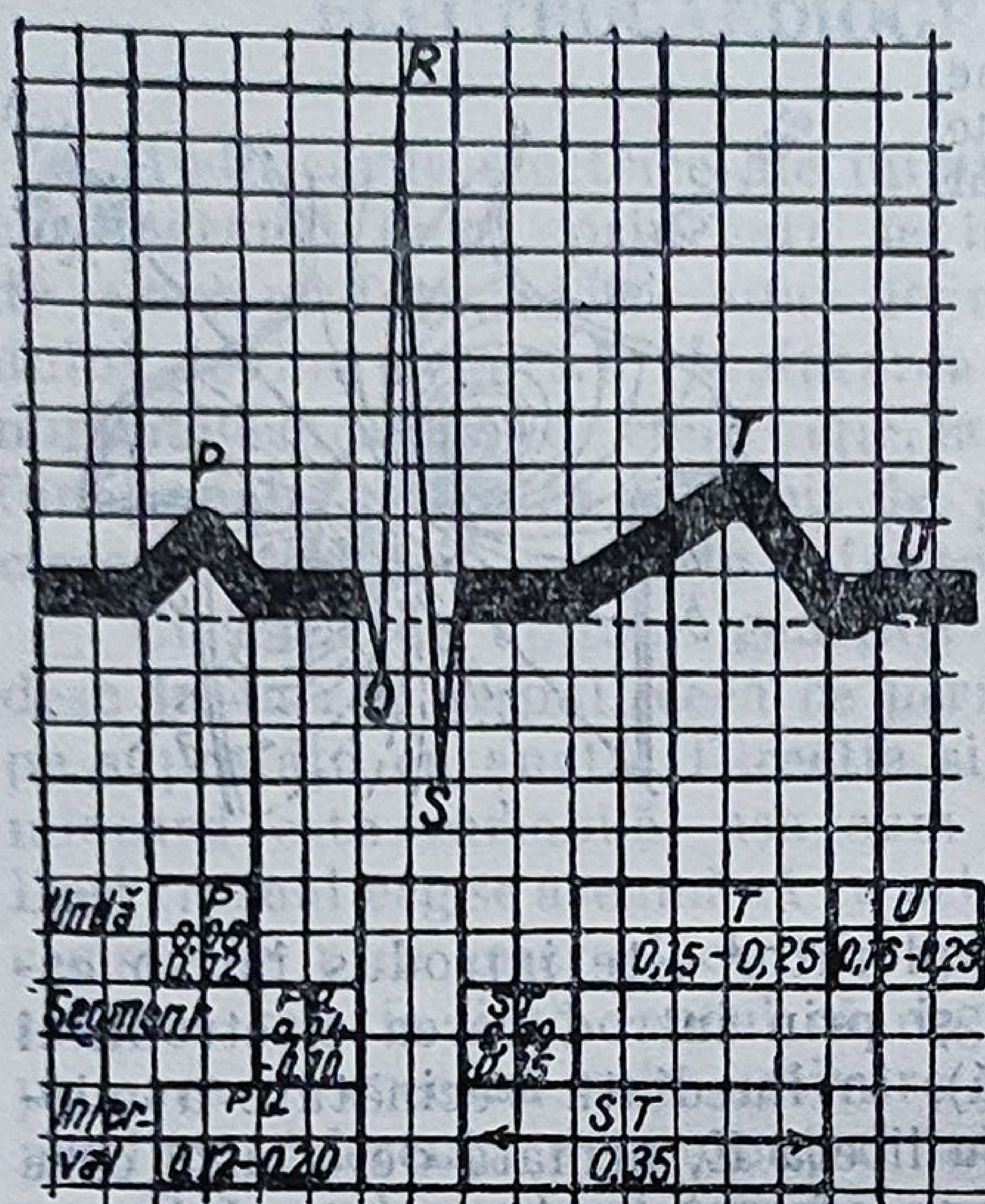


Fig. 2.53 — Electrocardiogramă normală. La viteza de derulare a hîrtiei de 25 mm/sec liniile marchează cîte un interval de 0,04 sec. Intervalul dintre 10 linii orizontale corespunde cu un milivolt.

Segmentul PQ este urmat de **unda** negativă **Q** (0,04 sec) produsă de începutul activării ventriculare, ce are loc în septul interventricular, dinspre baza ventriculului stîng.

Unda pozitivă **R,** cea mai amplă, este produsă de activarea ventriculară. Este urmată de o **undă** negativă **S,** reprezentînd sfîrşitul activării (depolarizării) ventriculare. Undele Q, R, S formează împreună complexul ventricular, QRS cu o durată de 0,04—0,10 sec.

Complexul de activare ventriculară este urmat de un segment ST (0,10—0,15 sec), în care tot ventriculul este depolarizat. Punctul de trecere al undei S în segmentul ST se numeşte punctul joncţional ST sau punctul *J*. În anumite circumstanţe poate fi denivelat. Urmează **unda T,** denumită şi unda metabolică (0,15—0,25 sec) produsă de repolarizarea ventriculară. Panta ascendentă a undei T este mai lentă iar cea descendentă mai rapidă. Unda T prezintă modificări în funcţie de alterarea procesului de repolarizare, ca în ischemie, semnificativă din acest punct de vedere fiind pantele ascendente şi descendente simetrice.

Segmentul ST împreună cu unda T formează intervalul ST. Punctul joncţional *J* care marchează începutul segmentului ST, fiind mai greu de identificat, modificările intervalului ST sînt apreciate după intervalul QT (0,26—0,45 sec) care îl înglobează, deoarece complexul rapid QRS variază mai puţin iar unda Q este uşor de reperat.

Unda U (0,10—0,25 sec) lină, care urmează uneori după unda T, are semnificaţia undei repolarizării suplimentare. Apare mai frecvent la vîrstnici şi în hipopotasemie.

DERIVAŢIILE STANDARD

Electrozii pot fi plasaţi în diferite regiuni ale suprafeţei cutanate realizîndu-se mai multe tipuri de derivaţii. Pentru descrierea morfologiei ecg s-a ales aspectul unei înregistrări bipolare, cu electrodul negativ (—) plasat

pe braţul drept şi cu cel pozitiv (+) pe piciorul stîng, deoarece în această derivaţie axa electrică este apropiată de cea anatomică şi undele pozitive apar mai ample.

Pentru examenul curent al ecg se folosesc mai multe derivaţii, adică electrozii se plasează în poziţii diferite. Einthoven a propus de la început folosirea a trei derivaţii denumite standard. Astăzi pentru un examen curent se folosesc 12 derivaţii : cele trei standard, trei derivaţii unipolare periferice şi şase derivaţii unipolare precordiale.

Cele trei derivaţii standard propuse de Einthoven sînt bipolare, adică curenţii se culeg prin doi electrozi, unul negativ şi unul pozitiv. În mod convenţional electrozii astfel plasaţi înregistrează curenţi pozitivi (peste linia izoelectrică) dacă aceştia se îndreaptă de la (—) la (+) şi negativi, dacă au o orientare inversă. Derivaţiile bipolare standard sînt derivaţia I (DI), obţinută prin aplicarea electrozilor pe braţul drept (—) şi stîng (+), derivaţia a II-a (DII), cu electrozii fixaţi pe braţul drept (—) şi piciorul stîng (+) şi derivaţia a III-a (DIII) cu electrozii fixaţi pe braţul stîng (—) şi piciorul stîng (+) (fig. 2.54).

Triunghiul Einthoven şi determinarea axei electrice. Prin înscrierea simultană a celor trei derivaţii standard se poate determina axa electrică a inimii într-un anumit moment al revoluţiei cardiace. Pentru a înţelege acest lucru să presupunem că în mijlocul unui triunghi de metal — bun conducător de electricitate — trece un curent electric de valoare cunoscută (fig. 2.55). Săgeata vectorului indică sensul curentului iar lungimea ei intensitatea.

Curentul se răspîndeşte în toate direcţiile şi poate fi înregistrat conectînd cîte două vîrfuri ale triunghiului metalic. Potenţialul astfel obţinut este egal cu proiecţia vectorului pe laturile triunghiului (I, II sau III). Valoarea înregistrată pe una din laturi se va apropia de vectorul înscris în triunghi cu atît mai mult, adică va fi cu atît mai mare, cu cît vectorul va fi mai aproape de paralela cu latura triunghiului. Între valorile aflate pe diferite proiecţii există o anumită relaţie, exprimată de ecuaţia Einthoven, şi anume :

$$DI + DIII = DII$$

Aplicînd cele expuse la corpul omenesc putem considera axa electrică produsă de rezultanta curenţilor de depolarizare din miocard la un moment

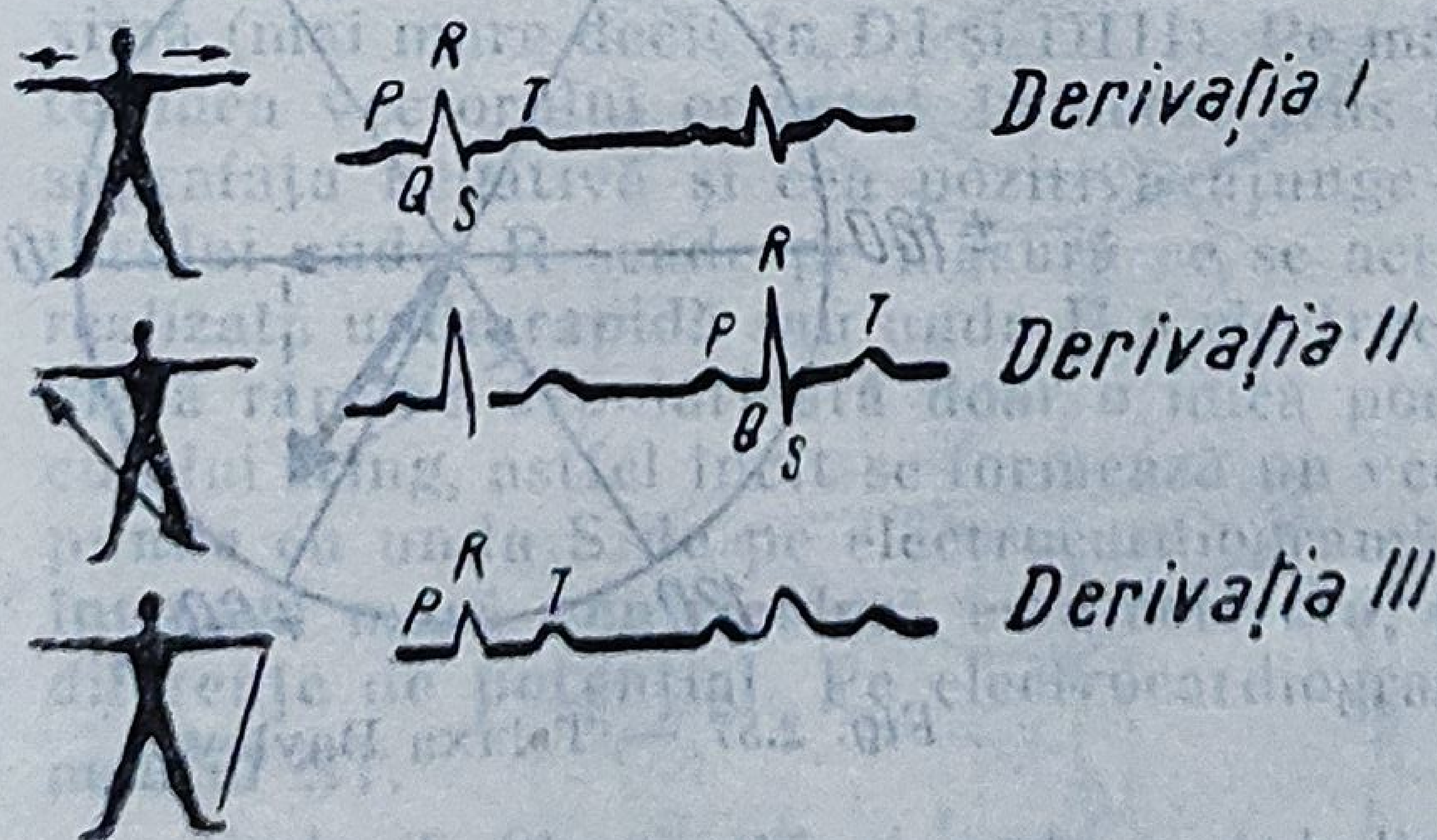


Fig. 2.54 — Derivaţiile standard (după Miasnikov).

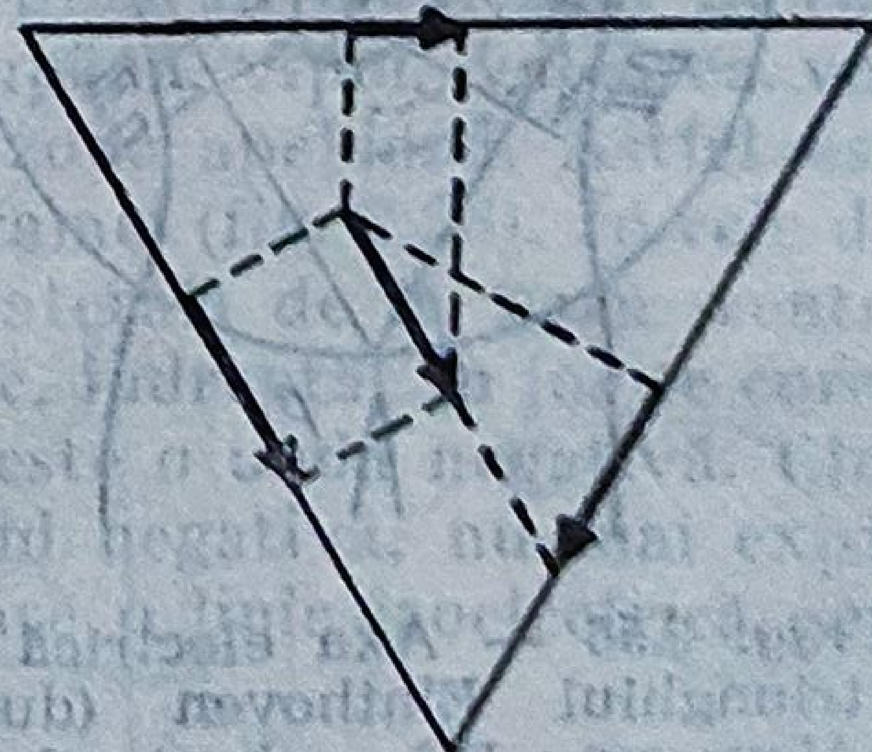


Fig. 2.55 — Triunghiul Einthoven.

dat fiind înscrisă într-un triunghi echilateral, denumit triunghiul Einthoven (fig. 2.56) format din brațul drept, brațul stîng, piciorul stîng.

Procedind invers ca în cazul unui curent introdus în mijlocul triunghiului de metal, putem obține valoarea și orientarea vectorului electric produs de activitatea inimii în diferite momente ale activității cardiace. Se înscriu în acest scop valorile sumei algebrice a amplitudinilor undelor Q, R, S pentru fiecare din derivațiile standard pe laturile corespunzătoare cu DI, DII, DIII ale triunghiului echilateral Einthoven. Originea vectorului de pe laturile acestui triunghi se plasează astfel încît proiecția să îi corespundă cu un punct din mijlocul lui. Întretăierea perpendicularelor duse din extremitățile lor în interiorul triunghiului indică orientarea și valoarea axei electrice a inimii. Vectori asemănători pot fi construiți și pentru undele P sau T.

În mod practic axa electrică a inimii se poate determina prin proiecția pe laturile triunghiului a două valori de ex. din DI și DIII. În mod convențional, electrozii se așază astfel încît sensul pozitiv să fie cel arătat de săgețile din figură. Cum s-a amintit, curentul înaintează de la (—) la (+) și orice curent orientat în acest sens este înscris pozitiv adică deasupra liniei izoelectrice și în sens contrar, este înscris ca negativ.

Triaxa Bayley. Practic pentru determinarea mai exactă a axei electrice a inimii se folosesc diferite procedee. Astfel poate fi folosită triaxa Bayley. Aceasta reprezintă cele trei laturi ale triunghiului Einthoven, care prin translație se intersectează la mijloc, păstrîndu-și semnificația inițială, fiind înscrise într-un cerc împărțit în grade (fig. 2.57).

Astfel, pe linia orizontală se măsoară valoarea din derivația DI, de la centru spre dreapta (dacă este pozitivă) sau spre stînga (dacă este negativă). Pe linia care unește —60° cu +120° se proiectează derivația DIII spre +60 dacă este pozitivă și spre (—60°) dacă este negativă iar pe linia (—120°) → → (+60°) se notează derivația DII. Pentru determinarea axei electrice este suficientă transcrierea a două derivații, de exemplu DI și DII. Linia de unire a punctului de intersecție a perpendicularelor de pe extremitățile DI și DII

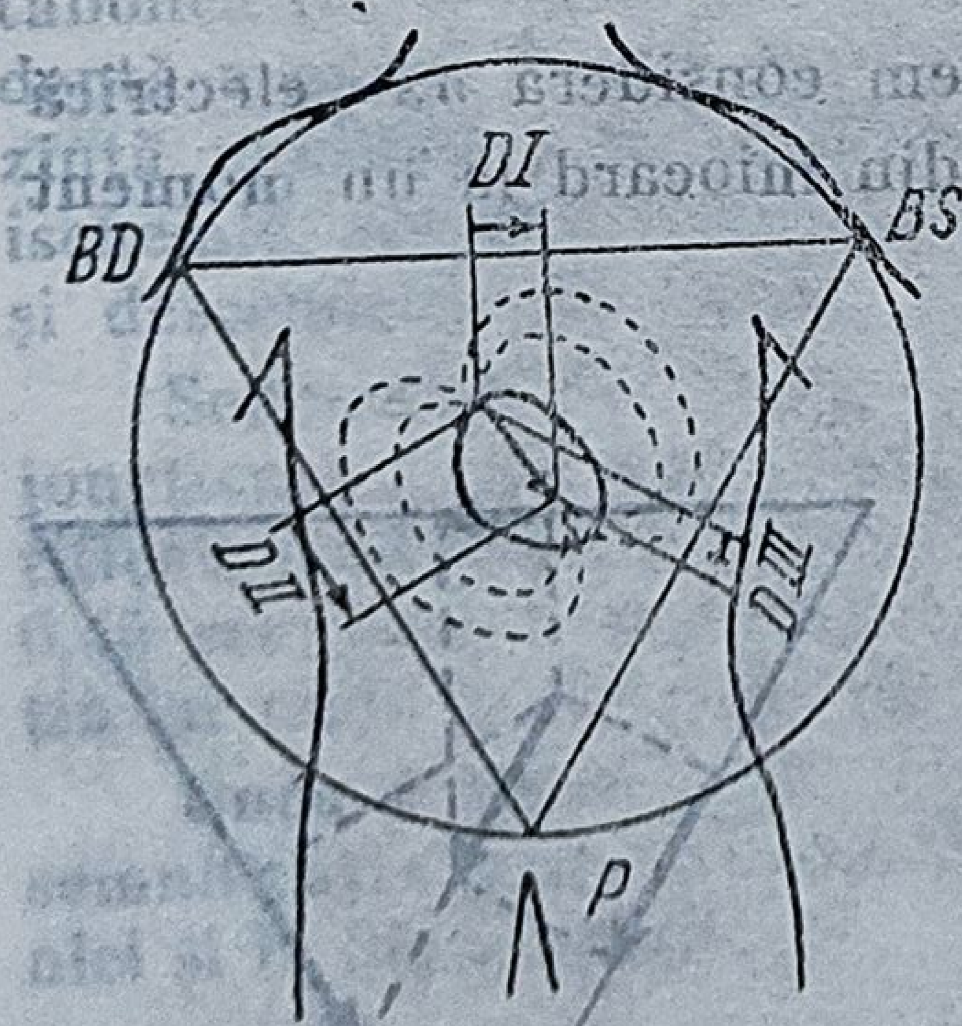


Fig. 2.56 — Axa electrică a triunghiul Einthoven (după Houssay): BS — braț stîng; BD — braț drept; P — picior.

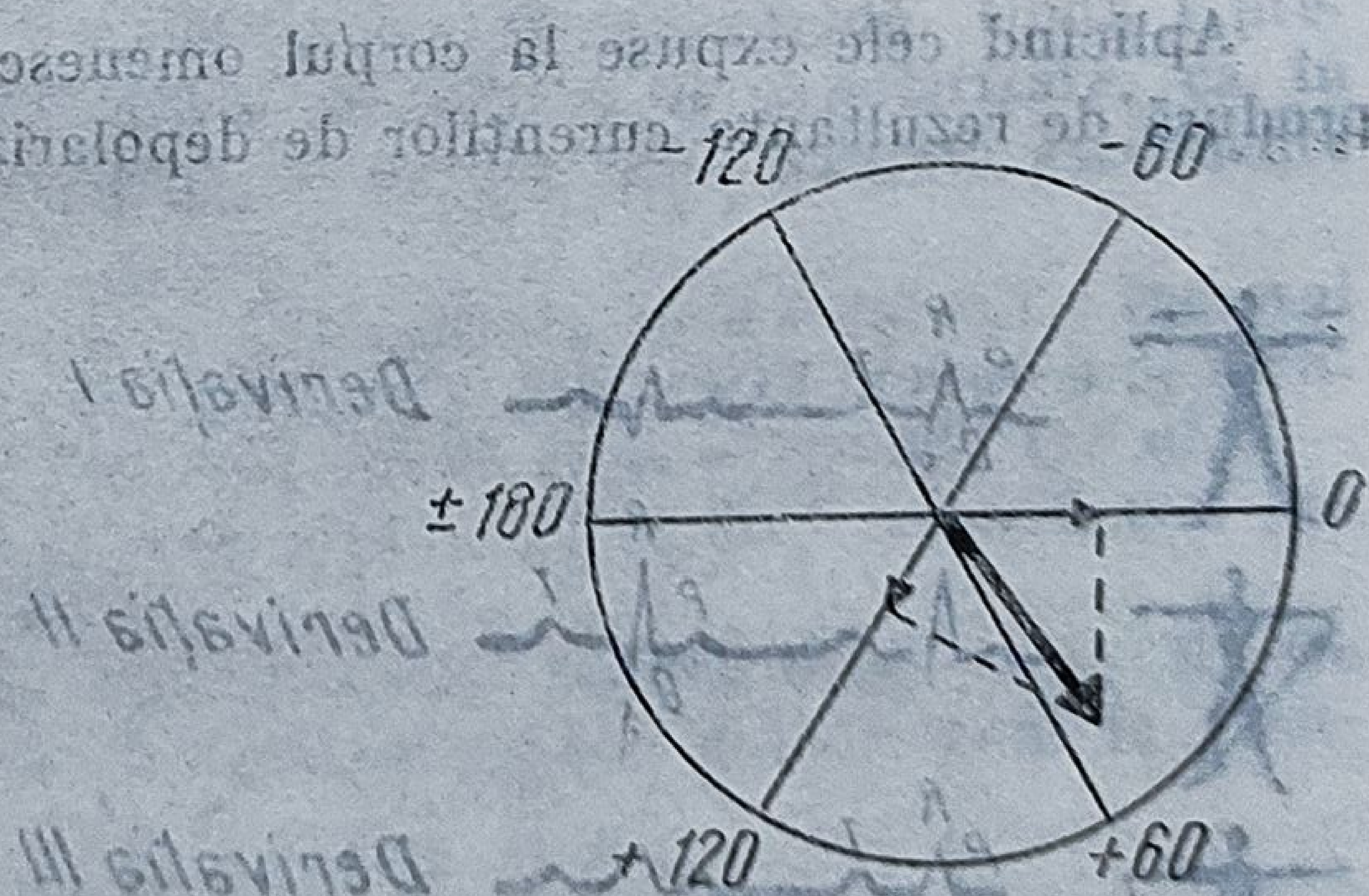


Fig. 2.57 — Triaxa Bayley.

cu centrul cercului indică direcția și valoarea vectorului. Unda R de exemplu este cuprinsă normal între 0° și +90°. O valoare sub 0° înseamnă o axă orientată la stînga iar peste 90°, o axă orientată spre dreapta. Vectorul de activare este marcat cu o săgeată, care este de fapt rezultanta înaintării dipolilor de depolarizare endo-epicardică, adică este produsă de o multitudine de dipoli.

Vectori de activare ai miocardului. Un vector al activității electrice a inimii exprimă diferența de potențial dintre două puncte și este construit după paralelogramul forțelor, fiind rezultanta unor vectori multipli orientați diferit. S-a arătat că un vector este reprezentat printr-o săgeată, direcția ei exprimînd orientarea potențialului iar lungimea intensitatea lui.

Vectorii de activare sînt produși de depolarizarea suprafeței miocardului și au o orientare variabilă, care reproduc răspîndirea excitației conform morfologiei lui complexe, neliniare și o lungime variabilă ce exprimă intensitatea. Fiecărui moment din ciclul cardiac îi corespunde o anumită orientare și valoare a vectorul electric, care este deci un element dinamic. În repaus electric, datorită polarizării de același sens a suprafeței atriilor și ventriculelor vectorul este redus la un punct. Acesta se înscrie pe ecg ca o linie izoelectrică de referință. Vectorii de depolarizare miocardică construiți pe baza celor trei derivații standard, sînt totdeauna orientați de la negativ la pozitiv. Depolarizarea atrială începe în nodulul sino-atrial (nSA) situat la baza venei cave superioare. Înaintarea zonei excitate, ce este negativă, determină un vector cu direcția în jos spre stînga, manifestat prin unda P, pozitivă în toate cele trei derivații standard. Repolarizarea atrială are loc în același sens cu depolarizarea, ceea ce înseamnă că frontul pozitiv este îndreptat invers. În consecință, vectorul va fi opus celui de depolarizare. Unda de repolarizare atrială (Ta), care începe la cca 0,10 sec după unda P, va fi astfel negativă în toate cele trei derivații standard. Valoarea ei este mică și de obicei rămîne invizibilă, fiind camuflată de complexul rapid (QRS).

Stimularea ventriculului începe printr-o depolarizare a porțiunii superioare a endocardului ventricular stîng din septul intraventricular, ceea ce va genera un vector mic, îndreptat în direcția activării deci de jos în sus și de la stînga la dreapta, cum rezultă din unda Q negativă în toate derivațiile standard. În continuare, activarea cuprinde treptat întregul ventricul. Ea are loc dinspre endocard spre epicard. Rezultanta va fi un vector îndreptat aproape paralel cu DII, în care unda R care îl reprezintă are și o valoare maximă (mai mare decît în DI și DIII). Pe măsură ce excitația înaintează amplitudinea vectorului orientat în acest sens crește, pînă în momentul în care suprafața negativă și cea pozitivă ajunge în cumpănă. Apoi, valoarea vectorului undei R scade pe măsură ce se activează zona apexiană. Astfel este realizată unda rapidă sau unda R a electrocardiogramei (fig. 2.58). În cele din urmă rămîne depolarizată doar o mică porțiune laterală de la baza ventriculului stîng, astfel încît se formează un vector mic, îndreptat în jos ce corespunde cu unda S de pe electrocardiogramă, care este o undă negativă. Cînd întreaga masă ventriculară este activată, devenind negativă, nu mai există diferențe de potențial. Pe electrocardiogramă apare o linie izoelectrică, segmentul ST.

Unda T (denumită și unda metabolică) este produsă de repolarizarea ventriculară. Aceasta începe în regiunea apicală a cordului, deci în zona care a fost depolarizată ultima (cu excepția zonei mici de depolarizare de la baza

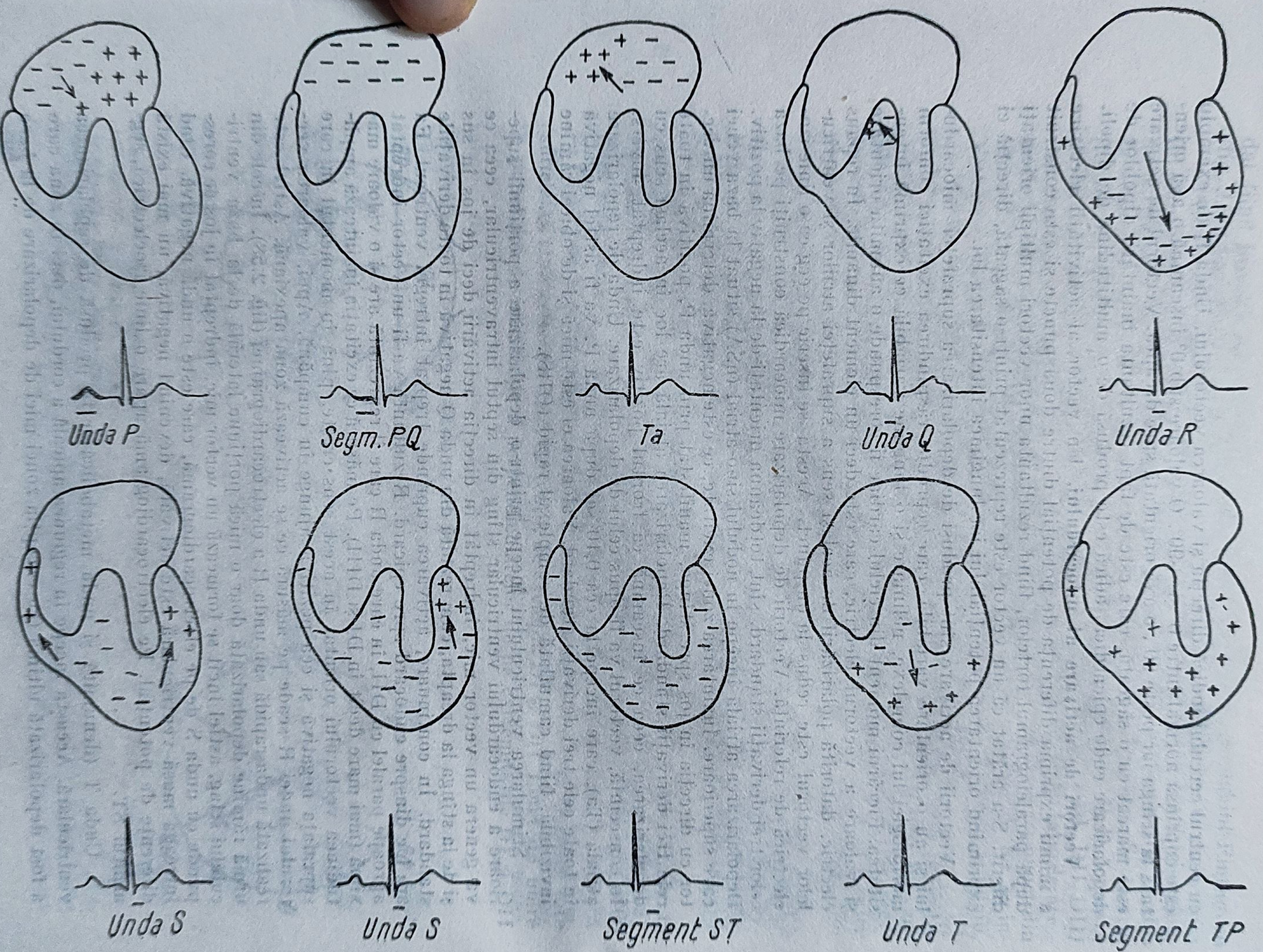


Fig. 2.58 — Vectorii de activare ai cordului cu momentele corespunzătoare de pe ecg.

ventriculului stîng, ce generează unda S). Astfel se explică de ce unda de repolarizare (T) este îndreptată în acelaşi sens cu unda de depolarizare. Vectorul de retragere a excitaţiei este îndreptat astfel în jos şi spre stînga. Pe măsură ce repolarizarea înaintează diferenţa de potenţial creşte iar vectorul construit pe baza undei T devine mai mare. Descreşte apoi, şi cînd repolarizarea cuprinde întregul miocard unda T dispare, ecg prezentînd segmentul izoelectric T-P, pînă la o nouă activare atrială. După unda T poate apărea unda pozitivă U, de amplitudine mai mică din care se poate construi un vector îndreptat în acelaşi sens ca şi unda T. Ea ar putea exprima deficienţe de polarizare.

Caracteristicile amintite rezultă din proiectarea fenomenelor electrice pe plan frontal, astfel cum rezultă din înregistrarea celor trei derivaţii standard.

DERIVAŢIILE UNIPOLARE

Derivaţiile standard sînt bipolare şi reprezintă diferenţele de potenţial care se produc între cei doi electrozi exploratori. Ecg poate fi înregistrată şi cu ajutorul unui singur electrod explorator, celălalt fiind de referinţă. Se obţin astfel derivaţii unipolare. Se folosesc curent derivaţiile unipolare periferice şi derivaţiile unipolare precordiale.

Derivaţiile unipolare periferice. Pentru înregistrarea derivaţiilor unipolare, Wilson a propus înregistrarea electrocardiogramei cu ajutorul unui electrod explorator şi a unui electrod de referinţă format din unirea electrozilor celor trei derivaţii standard trecuţi printr-o rezistenţă de 5 000 ohmi. Se obţine astfel o bornă centrală de referinţă, deoarece curenţii culeşi se anulează iar rezistenţa reduce posibilitatea oscilaţiilor de potenţial.

Ulterior, pentru înregistrarea ecg în derivaţiile unipolare periferice, borna centrală Wilson a fost înlocuită de Goldberger printr-un electrod de referinţă (indiferent) format din unirea a două extremităţi, fără să se mai introducă o rezistenţă, cea de a treia derivaţie fiind folosită ca electrod explorator (fig. 2.59). S-a constatat că înregistrările unipolare periferice astfel culese devin cu 50% mai ample, ceea ce constituie avantajul acestui fel de înregistrare.

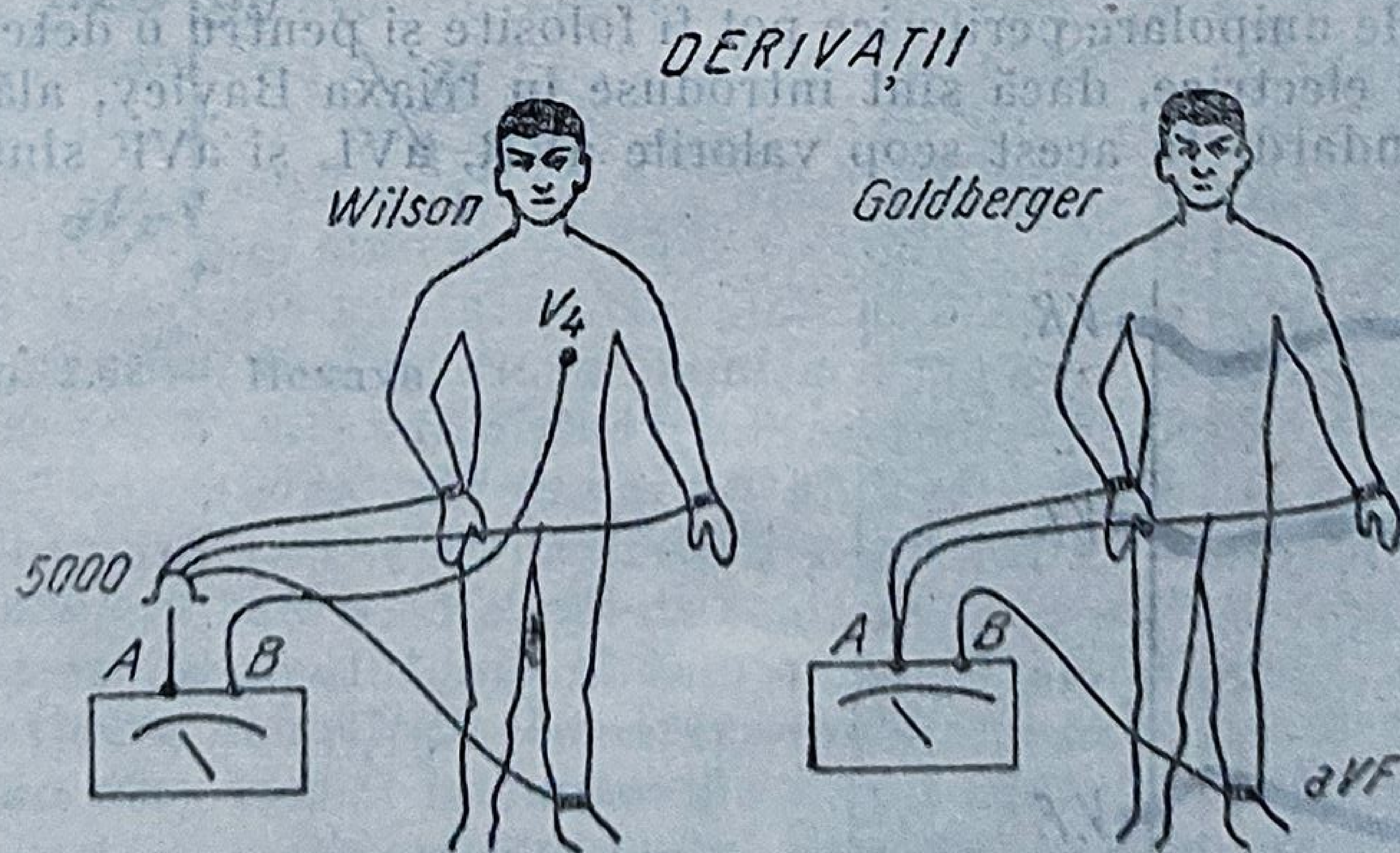


Fig. 2.59 — Derivaţiile Wilson şi Goldberger.

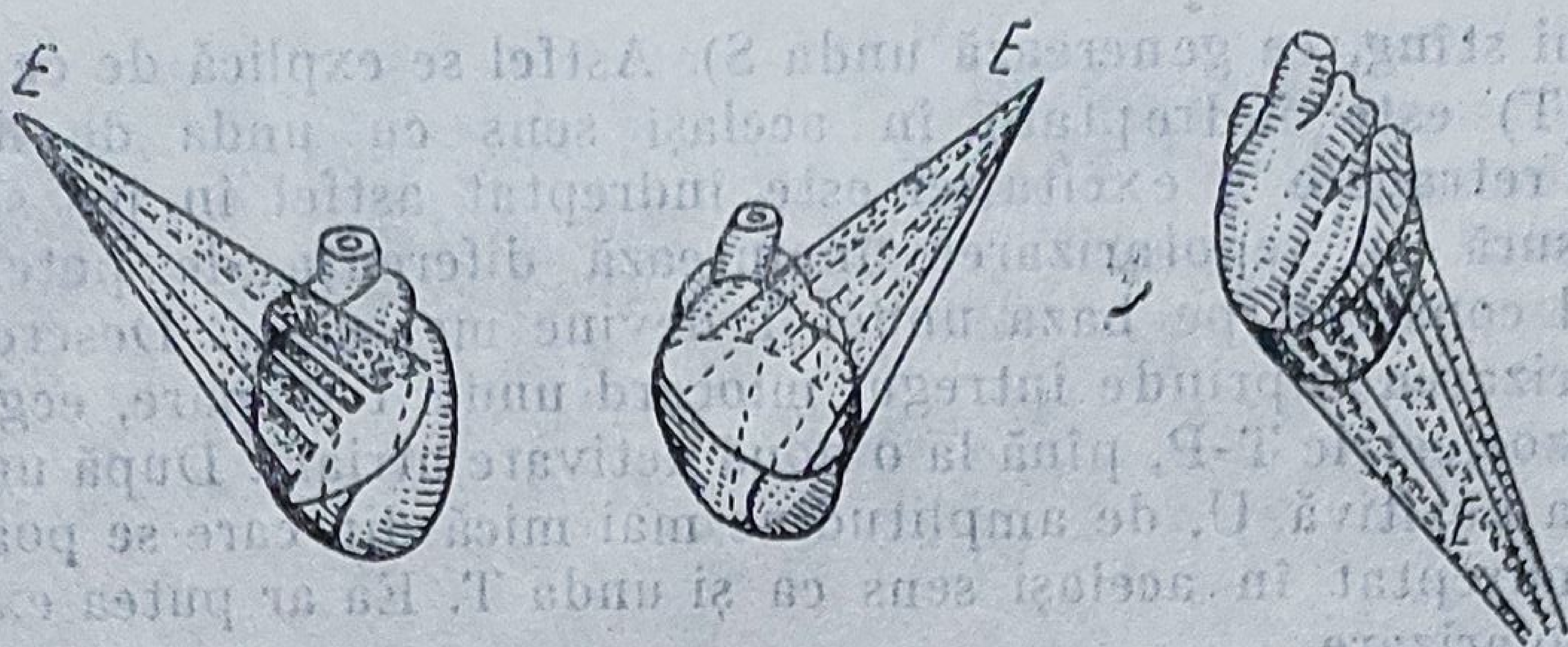


Fig. 2.60 — Prin derivațiile unipolare se înscriu depolarizările care privesc electrodul explorator (E) (Fulton).

Aceste trasee augmentate (mărite) se înseamnă cu litera a (de la augmentat) notată înaintea literelor ce se referă la derivațiile unipolare periferice (ex. aVR).

Pentru înscrierea derivațiilor unipolare periferice se fixează trei electrozi exploratori, pe brațul drept, pe brațul stîng și pe piciorul stîng. În felul acesta se pot urmări mai bine procesele de polarizare localizate în regiunea inimii în raport cu electrozii exploratori (fig. 2.60).

Dacă electrodul explorator este plasat pe mîna dreaptă derivația se notează cu literele aVR, cu aVL pentru mîna stîngă și cu aVF pentru piciorul stîng (V = voltaj ; R = right-dreapta ; L = left-stinga ; F = foot-picior). Interpretarea ecg unipolară este ușurată dacă se are în vedere că totdeauna vectorii care se apropie de electrodul explorator înscriu pe ecg o undă pozitivă iar cei ce se depărtează una negativă. De exemplu, în derivația aVR unda P și unda ventriculară sînt negative din cauza vectorului de activare care se îndepărtează de electrodul ce este plasat pe brațul drept. Deflexiunea negativă este mult mai amplă decît cea pozitivă deoarece corespunde cu activarea masei vectoare. Derivațiile aVL și aVF au de asemenea un aspect caracteristic în funcție de orientarea vectorilor (fig. 2.61).

Prin derivațiile unipolare periferice se pot obține astfel printr-o simplă privire orientativă informații asupra **axei electrice**. O undă pozitivă amplă în aVF înseamnă un vector de activare ventriculară ce se îndreaptă în jos, deci un cord verticalizat. Dacă verticalizarea este accentuată unda ventriculară din aVL poate fi negativă.

Derivațiile unipolare periferice pot fi folosite și pentru o determinare mai exactă a axei electrice, dacă sînt introduse în triaxa Bayley, alături de cele trei unde standard. În acest scop valorile aVR, aVL și aVF sînt înscrise ca

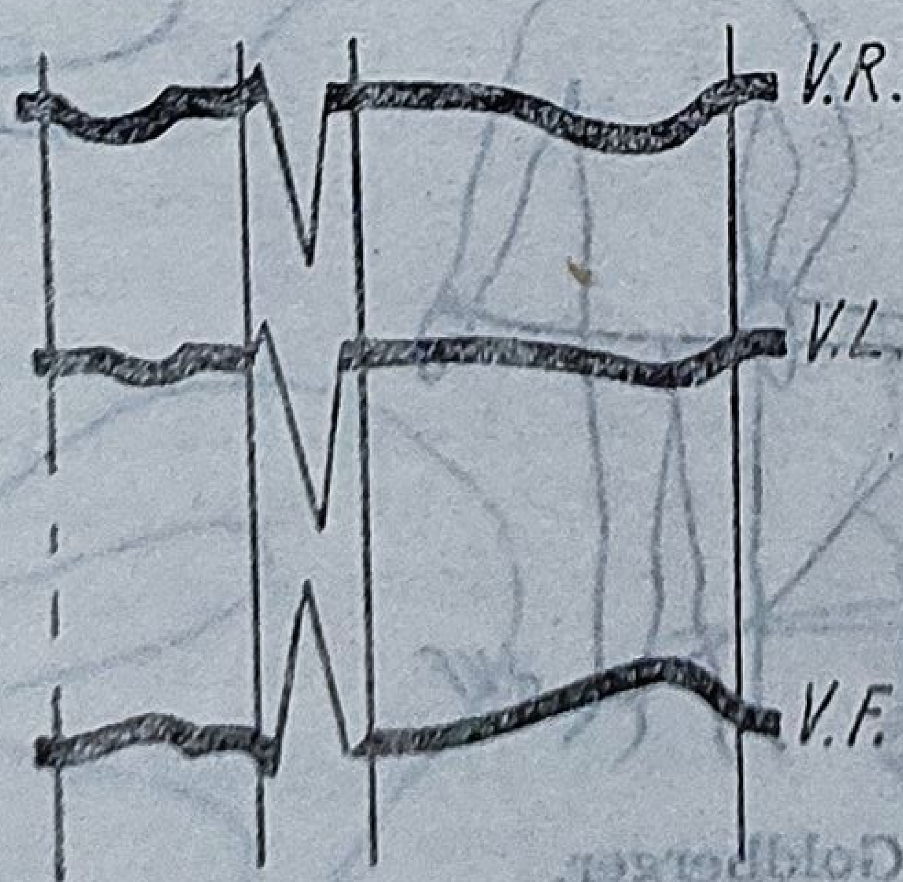


Fig. 2.61 — Ecg : derivații unipolare periferice augmentate.

bisectoare între liniile din triaxa Bayley (fig. 2.62). Se obține astfel o hexaxă (propusă de Sodi-Pallares și Cabrera). Practic, din cele șase derivații (DI, DII, DIII, aVR, aVL, aVF) se reperează derivația echifazică (cu R și S egali). Axa electrică este perpendiculară pe aceasta. Orientarea pozitivă sau negativă a axei electrice este în funcție de orientarea pozitivă sau negativă a undei ventriculare (R sau S dacă este negativă) în aVF. Dacă două derivații alăturate sînt aproximativ echifazice, perpendiculara este ridicată de la o axă situată între aceste două.

Devieri ale axei electrice. Axa electrică a inimii, determinată prin triaxa Bayley sau prin hexaxă, are un unghi în jur de 59°, cu limite normale între 0° și 90°. Între acestea modificările sînt produse de particularitățile funcționale sau anatomice. O deviere spre minus înseamnă devierea axei la stînga, iar peste o valoare de 90°, la dreapta. Modificările funcționale în limitele normale pot fi corelate cu orientarea anatomică a inimii, care determină o deviere corespunzătoare a axei electrice. Astfel poziția cordului poate fi modificată de respirație : în inspirație inima este verticalizată iar în expirație, din cauza boltirii diafragmei, este orizontalizată. Axa anatomică și electrică a inimii variază în funcție de poziția corpului, în ortostatism fiind verticalizate iar în clinostatism, imersie și imponderabilitate, orizontalizate. La obezi cordul este orizontalizat (deviat spre stînga) iar la longilini (astenici) verticalizat (fig. 2.63).

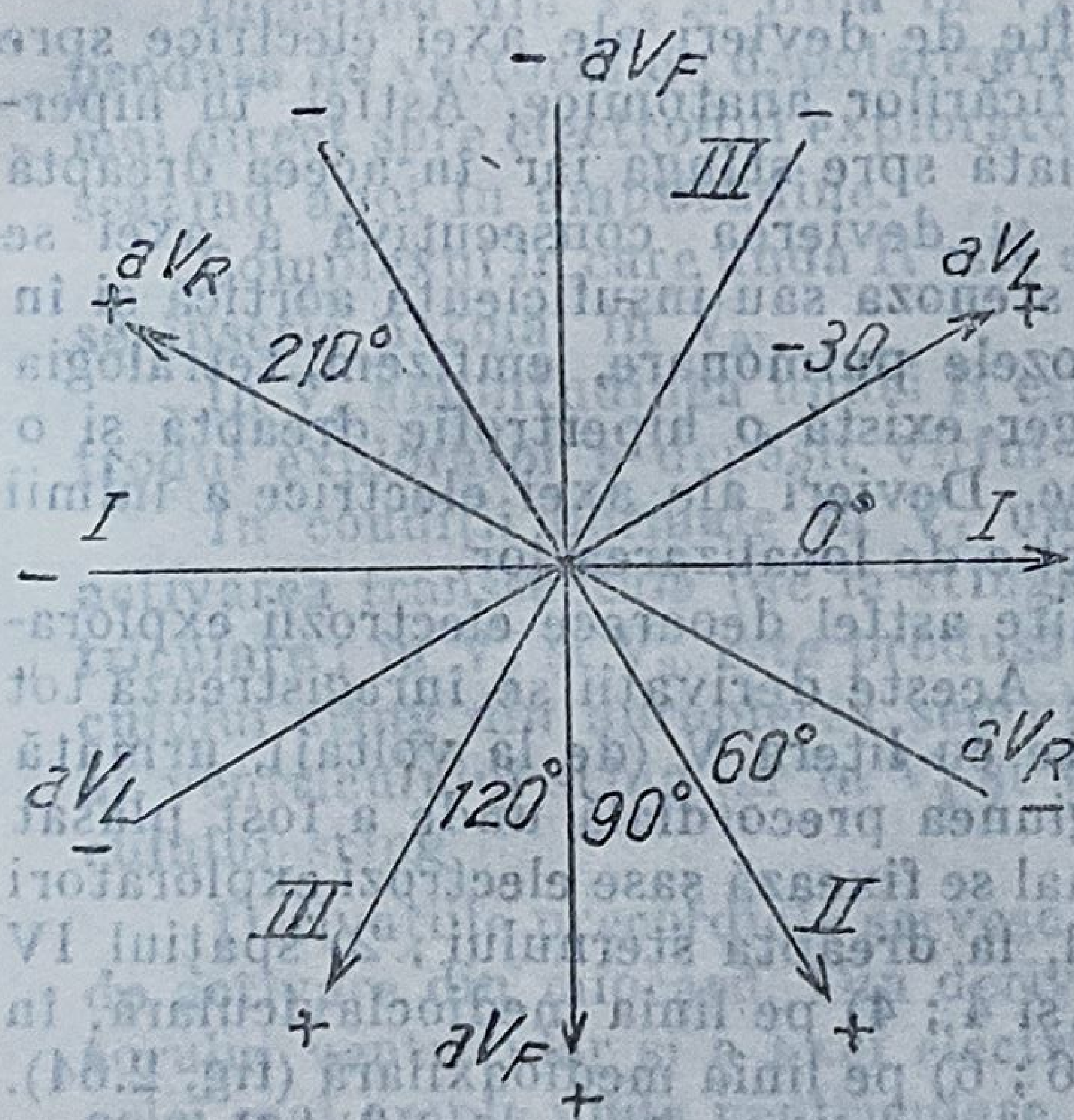


Fig. 2.62 — Hexaxa.

Fig. 2.63 — Stînga — axa spre dreapta ; dreapta — axa spre stînga.

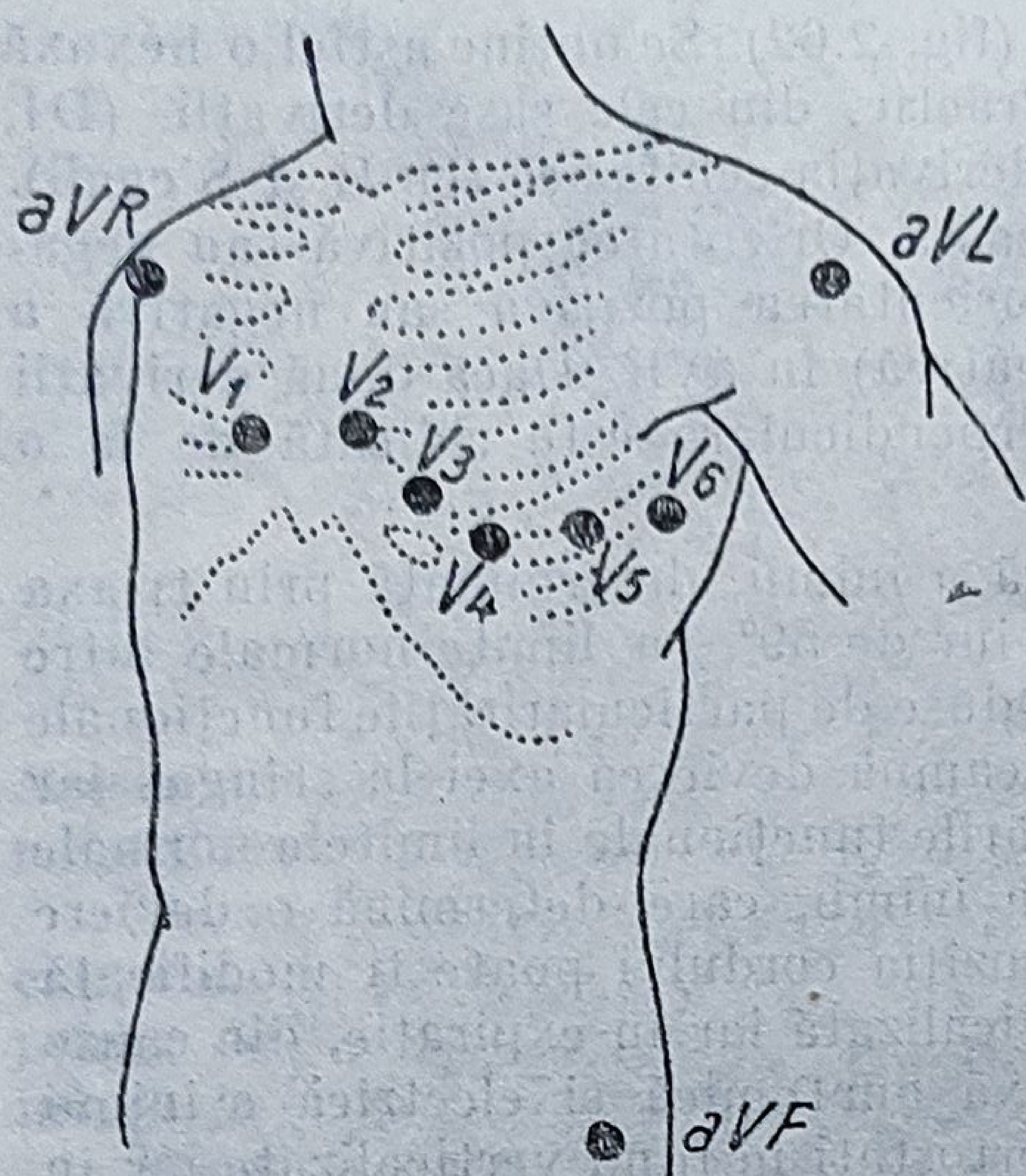


Fig. 2.64 — **Pozițiile 1—6 ale electrodului precordial.**

În decursul tahicardiei de efort cordul este în general verticalizat din cauza sîngelui restant în cantitate mai mică.

Hipertofiile ventriculare sînt însoțite de devieri ale axei electrice spre ventriculul hipertrofiat, în sensul modificărilor anatomice. Astfel, în hipertrofia ventriculară stîngă, axa este deviată spre stînga iar în aceea dreaptă invers. Hipertrofia ventriculară stîngă și devierea consecutivă a axei se întîlnesc în hipertensiunea arterială, în stenoza sau insuficiența aortică și în unele valvulopatii congenitale. În stenozele pulmonare, emfizem, tetralogia Fallot sau în persistența orificiului Roger există o hipertrofie dreaptă și o deviere corespunzătoare a axei electrice. Devieri ale axei electrice a inimii au loc și în blocurile de ramură, în funcție de localizarea lor.

Derivațiile precordiale. Sînt denumite astfel deoarece electrozii exploratori sînt plasați în regiunea precordială. Aceste derivații se înregistrează tot prin conexiuni unipolare, fiind însemnate cu litera V (de la voltaj), urmată de o cifră (V_1, $V_2 \ldots V_6$) care indică regiunea precordială unde a fost plasat electrodul explorator. În mod convențional se fixează șase electrozi exploratori precordiali, în : 1) spațiul IV intercostal, la dreapta sternului ; 2) spațiul IV intercostal parasternal stîng ; 3) între 2 și 4 ; 4) pe linia medioclaviculară, în spațiul V intercostal stîng ; 5) între 4 și 6 ; 6) pe linia medioaxilară (fig. 2.64). Ultimii doi electrozi se fixează în linie (orizontal) cu electrodul din V_4.

Derivații asemănătoare pot continua în jurul inimii și în regiunea toracică posterioară (V_9). Aspectul complexului ventricular (fig. 2.65) se explică prin poziția electrodului explorator față de inimă (fig. 2.66).

Derivațiile unipolare, atît cele periferice cît și cele precordiale au avantajul de a ușura localizarea proceselor electrice care sînt raportate topografic de electrodul explorator la zona cardiacă în dreptul căreia acesta este plasat. Axa electrică a inimii poate fi apreciată orientativ dar practic, cu ajutorul derivațiilor precordiale, după amplitudinea undei R care este maximă în derivațiile precordiale înspre care este îndreptată inima.

În V_1, prima undă P este, ca și în celelalte derivații precordiale, pozitivă, deoarece vectorul de activare atrială este îndreptat spre electrodul explorator.

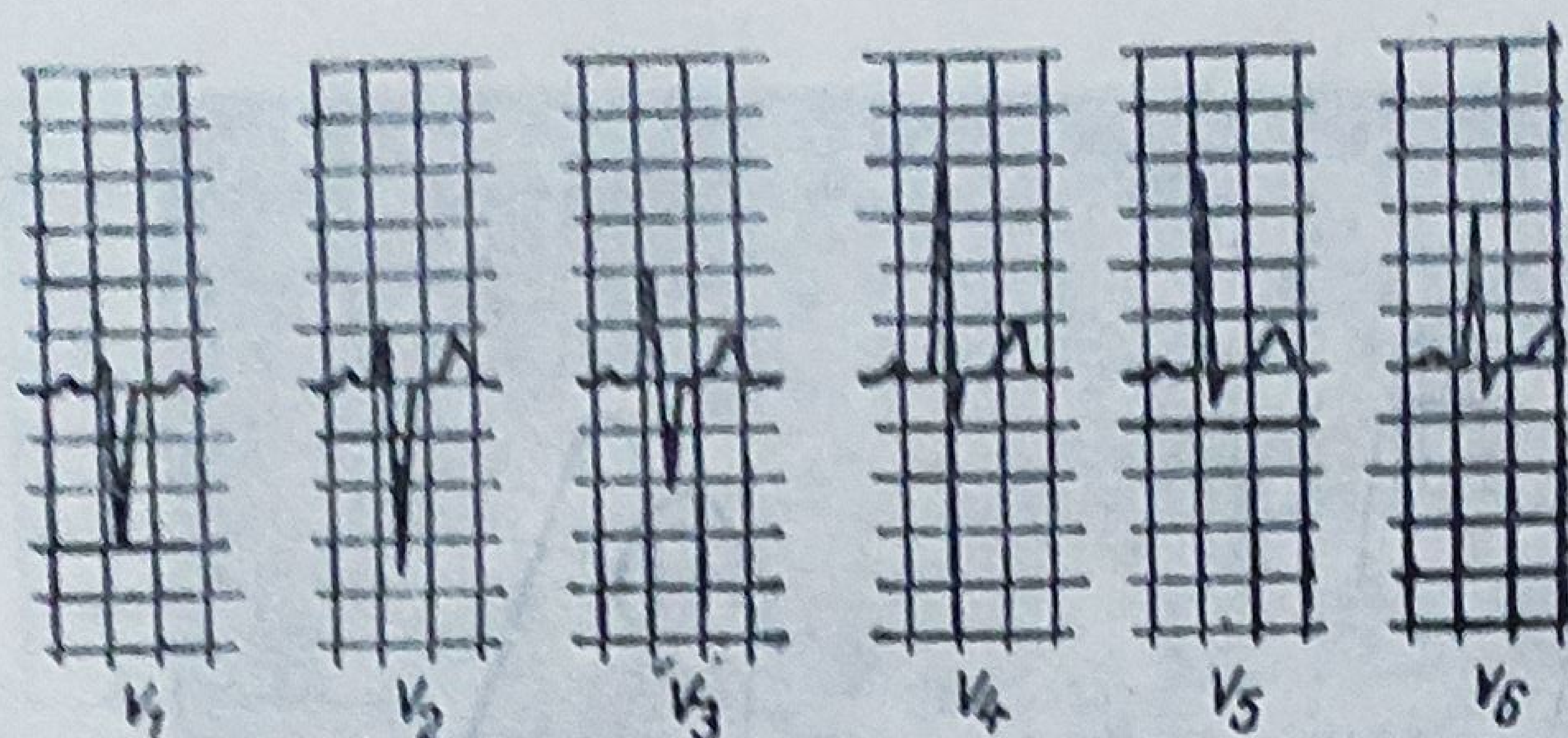


Fig. 2.65 — Aspectul ecg în derivațiile precordiale V_1—V_6.

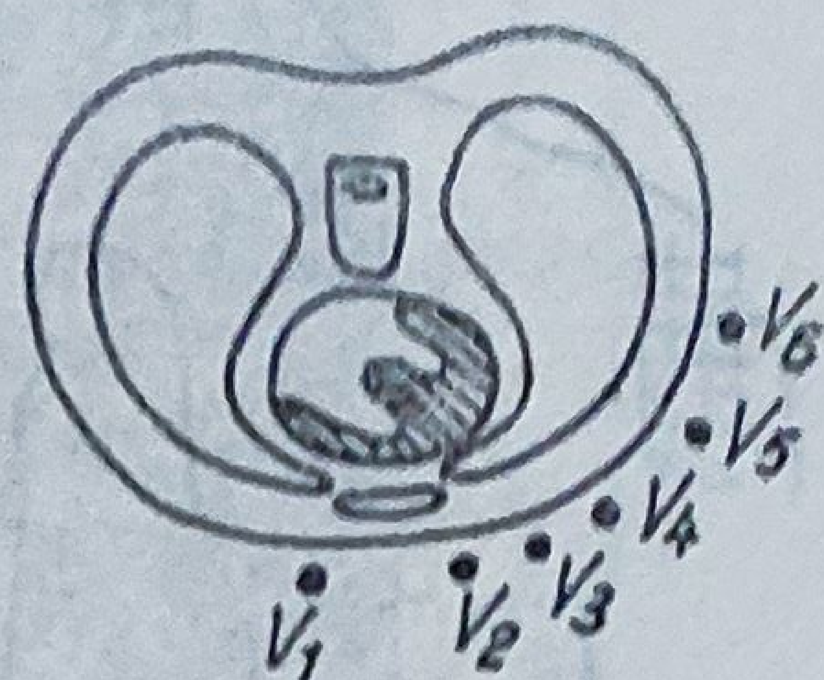


Fig. 2.66 — Pozițiile electrozilor unipolari precordiali 1—6 în raport cu inima.

Unda pozitivă care urmează R este produsă de vectorul care înaintează la baza septului intraventricular de la stînga la dreapta, în direcția în care este plasat electrodul explorator. Urmează o undă mai adîncă notată cu S, care este produsă de activarea ventriculară, avînd un vector îndreptat de sus în jos și de la dreapta la stînga, deci care se îndepărtează de electrodul explorator, ceea ce îi explică negativitatea. În V_1, unda R este mică, notată de obicei cu „r".

Începînd din V_2 și pînă în V_4—V_5, unda R crește în amplitudine, fiind produsă de vectorul de depolarizare ventriculară care se îndreaptă din ce în ce mai direct spre electrodul explorator. Unda negativă S este maximă în V_2—V_3, scăzînd apoi în amplitudine.

Complexul în care unda R este egală cu S este denumit de tranziție. Aceasta se înscrie normal în V_3.

În V_6 amplitudinea undei R este ceva mai mică decît în V_5, deoarece electrodul explorator a depășit vîrful vectorului de activare ventriculară.

În condiții normale în V_1 unda ventriculară pozitivă este produsă de activarea transseptală (de la stînga la dreapta) de la începutul activării ventriculare ; în V_2 și V_3, este produsă de activarea porțiunii anterioare a ventriculului stîng din apropierea septului ; în V_4 de activarea peretelui anterior al ventriculului stîng iar în V_5 și V_6, de activarea peretelui lateral al ventriculului stîng.

Derivațiile precordiale servesc pentru o localizare mai exactă a proceselor de activare din miocard. Din derivațiile precordiale rezultă și orientarea vectorului ventricular și a axei electrice a inimii. Axa este orientată în direcția celei mai ample unde ventriculare. Derivațiile precordiale prezintă variații în funcție de orientarea inimii.

Cele trei derivații standard (DI, DII, DIII), cele trei derivații unipolare ale extremităților (aVR, aVL, aVF) și cele șase derivații precordiale (V_1, V_2, V_3, V_4, V_5, V_6) sînt derivații convenționale folosite curent în examenul clinic. Sînt analizate deci 12 derivații (fig. 2.67).

Vectocardiograma. Linia care unește extremitățile amplitudinii vectorului de activare în diferite momente ale ciclului cardiac este denumită vectocardiogramă (fig. 2.68). Înregistrînd tridimensional variațiile de potențial se obține o vectocardiogramă spațială. Vectocardiograma se înregistrează cu aparate speciale.

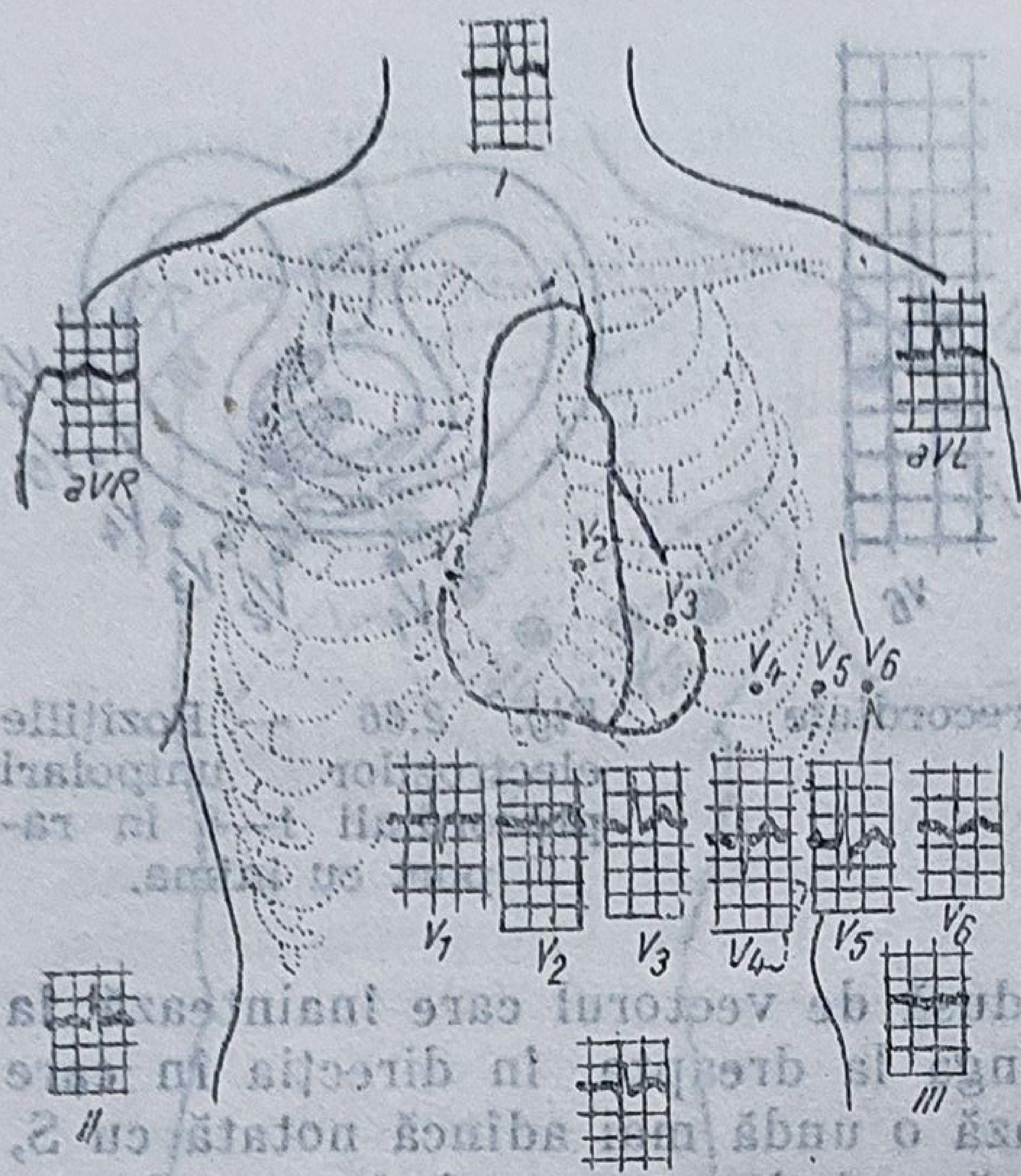


Fig. 2.67 — Cele 12 derivații folosite în explorarea clinică.

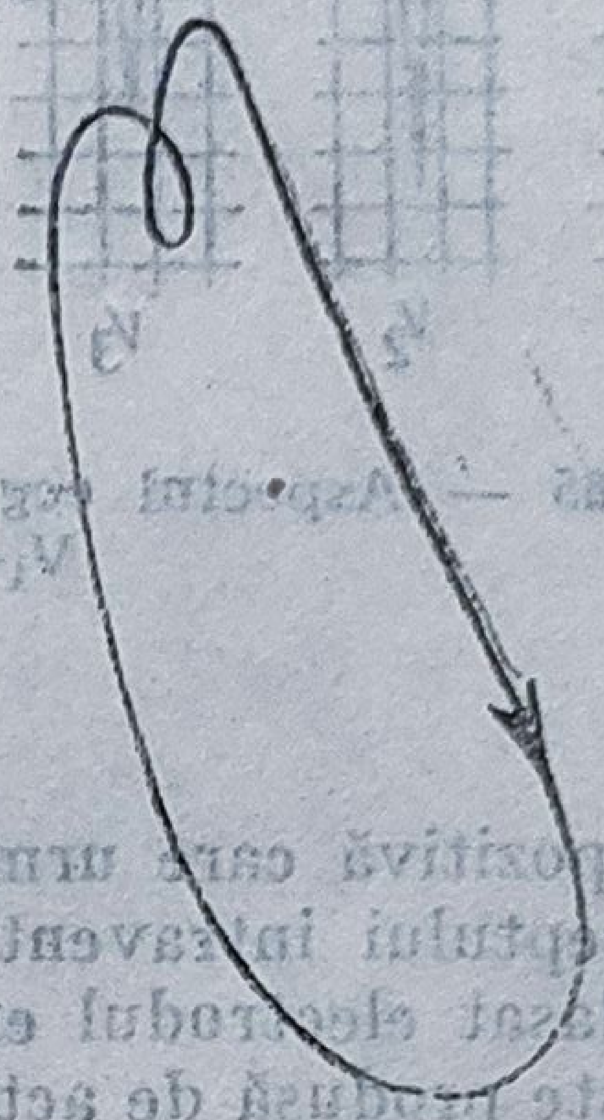


Fig. 2.68 — Vectocardiogramă frontală.

MODIFICĂRI FUNCȚIONALE ȘI PATOLOGICE ALE ECG

Unele aspecte funcționale și patologice ale ecg pot fi demonstrative pentru proprietățile miocardului. Nu este atribuția fiziologiei de a se specializa în ecg. Expunerea unor ecg funcționale mai deosebite sau patologice poate însă evidenția proprietățile miocardului prin modificări ce pot fi adevărate modele experimentale. Pe de altă parte și ecg poate fi mai ușor explicată în acest moment cînd proprietățile fundamentale ale miocardului sînt proaspăt cunoscute.

Automatismul. Prin ecg se determină frecvența și originea excitației. Funcția de *pace-maker* poate fi preluată de alte zone dotate potențial cu această calitate, dar care nu se manifestă cînd comanda o deține nodulul sinusal. Cu ajutorul electrocardiogramei se poate preciza frecvența cardiacă împărțind cifra de 60, deoarece frecvența se referă la 60 sec (1 minut), la durata intervalului RR exprimată tot în sec. De ex. dacă durata RR este de 0,8 sec, frecvența va fi de 60 : 0,80 sau, practic 6 000 : 80 = 75. Avînd în vedere aritmia respiratorie și alte probabile modificări a unui ciclu, pentru a determina o frecvență se măsoară mai multe intervale RR. În bradicardie sau tahicardie intervalele RR sînt corespunzător alungite sau scurtate. Aritmia respiratorie este o modificare funcțională de ritm, mai evidentă la tineri, în special la atleți și exprimă o capacitate de adaptare mai bună. Este caracterizată prin creșterea frecvenței sinusale la sfîrșitul inspirației (fig. 2.69).

Unda P normală este pozitivă în toate cele trei derivații standard. Ea poate fi negativă în derivațiile standard cînd *pacemaker*-ul este altul decît cel sino-atrial, deoarece direcția procesului de depolarizare este inversă. Prin preluarea funcției de *pacemaker* de către nodulul atrio-ventricular, apare un ritm nodal. Acesta este însoțit și de o bradicardie, frecvența impulsurilor automate generate de nAV fiind conform gradientului automatismului mai mică.

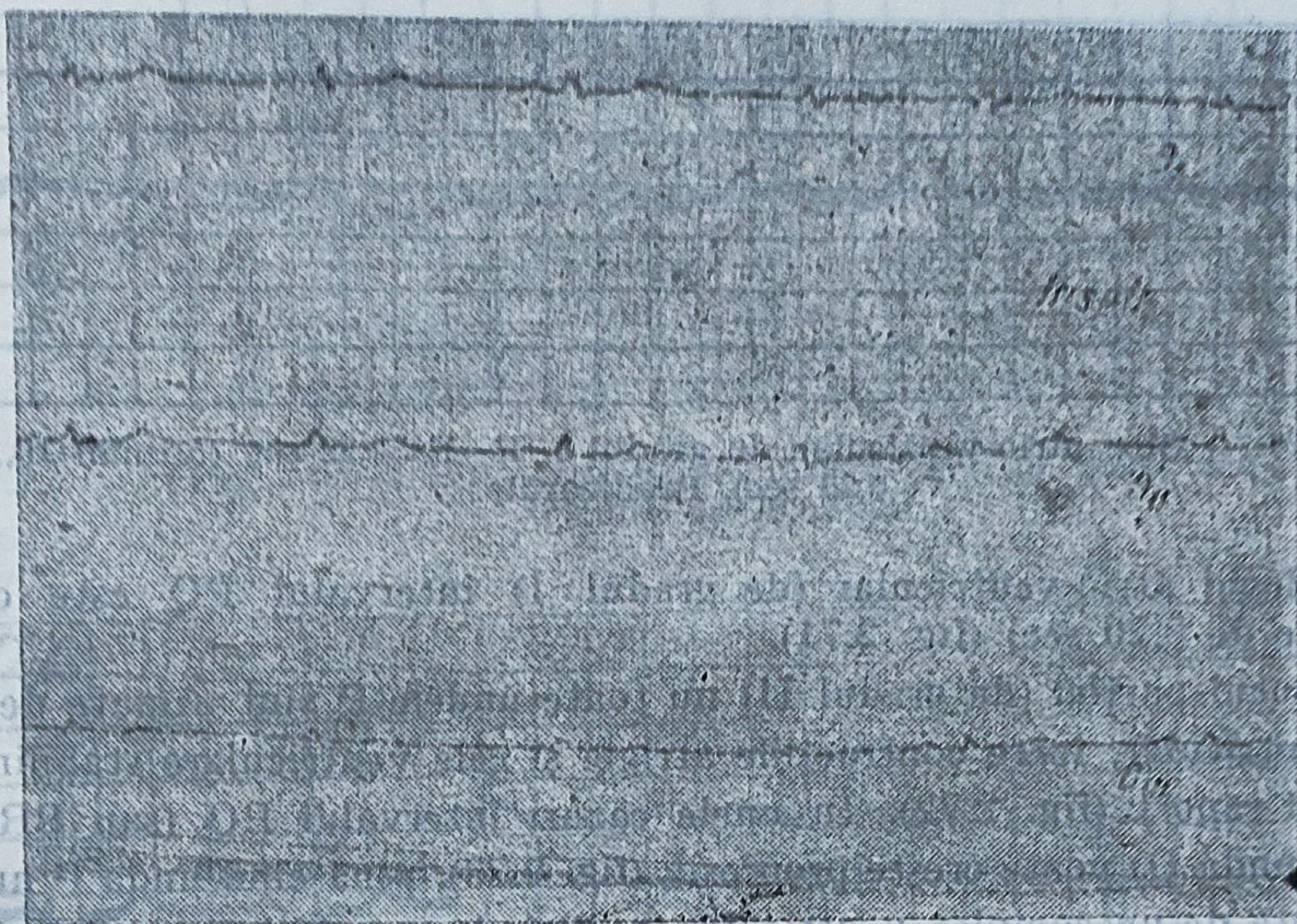


Fig. 2.69 — Aritmie respiratorie.

Ritmul nodal poate fi produs de excitații cu origine în regiunea superioară, mijlocie sau inferioară a nodulului atrio-ventricular.

În ritmul *nodal superior* unda de activare atrială P apare înaintea complexului ventricular, dar intervalul PQ este scurtat, pentru că excitația ajunge mai repede în ventricule. La derivațiile standard unda P este negativă (fig. 2.70) deoarece vectorul de activare atrială este inversat. Excitația se răspîndește întîi în atrii și apoi în ventricule.

În ritmul *nodal mijlociu* atriile și ventriculele se contractă simultan deoarece excitația ajunge la ele deodată. Unda P, care este teoretic tot mai negativă, este în acest caz mascată de complexul QRS.

În ritmul *nodal inferior* excitația ajunge mai repede în ventricule, unda P, negativă, putînd să apară între undele S și T.

Conductibilitatea. Conducerea excitației de la atrii la ventricule are loc prin nodulul AV. Durata conducerii atrio-ventriculare rezultă din intervalul P—Q, care normal nu depășesc 0,20 sec. Segmentul PQ este scurtat sub influența excitației simpatice, ce crește conductibilitatea. Excitația vagală, produsă prin reflexul sinocarotidian sau reflexul Dagnini-Aschner, o stare de vagotomie, ca și substanțele parasimpatomimetice (pilocarpină, muscarină, ezerină), alungesc segmentul PQ.

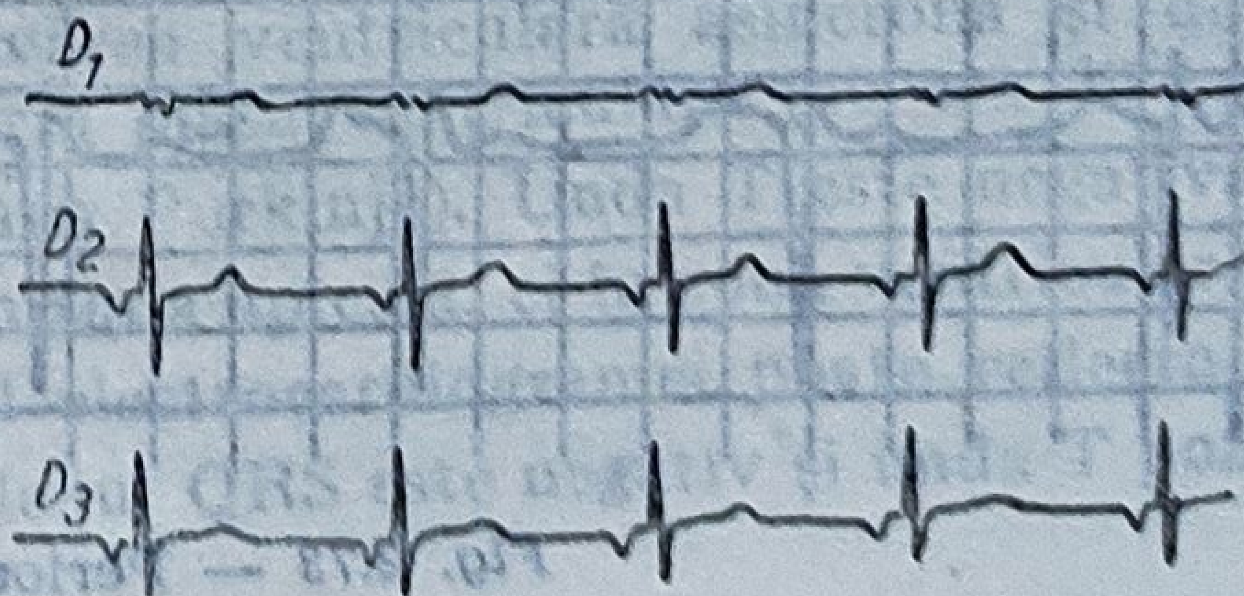


Fig. 2.70 — Ritm nodal superior. Bradicardie de aproximativ 60/min. Interval P—R mai mic de 0,12 sec. Unde P negative în DII.

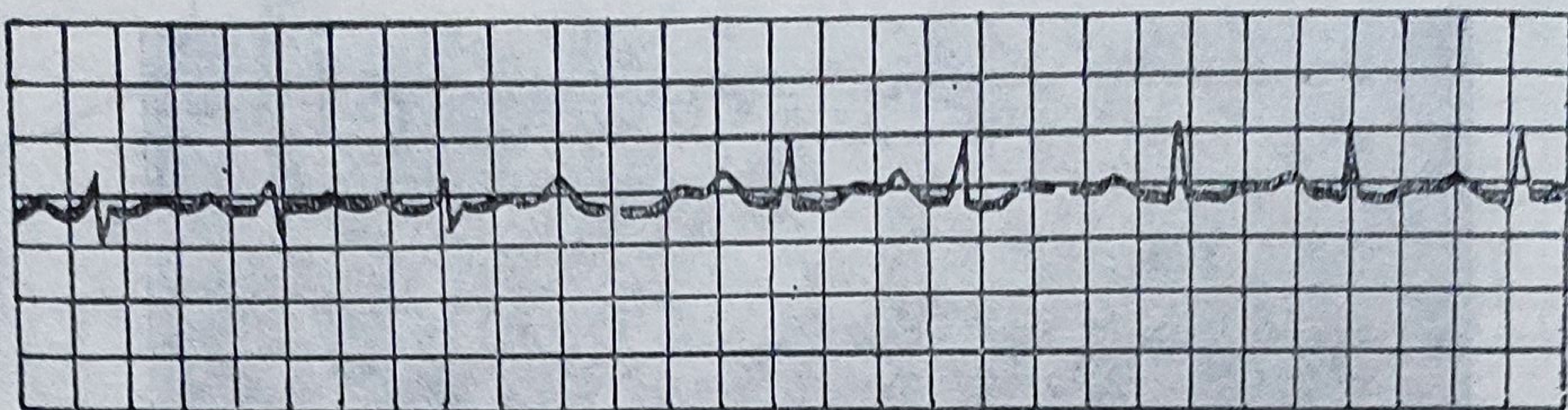


Fig. 2.71 — Bloc atrio-venticular de gradul I. P—R=0,22 sec (normal=0,12—0,20 sec). Bradicardie.

În blocul atrio-ventricular (de gradul I) intervalul PQ este crescut (mai mare de 0,20 sec) (fig. 2.71).

În blocul parţial (de gradul II) nu toate undele P sînt urmate de complexul ventricular, între contracţiile atriale şi cele ventriculare stabilindu-se un anumit raport (fig. 2.72). În unele cazuri intervalul PQ (sau PR dacă nu apare unda Q) poate creşte progresiv (fig. 2.73), pînă cînd unda P nu mai este urmată de un complex ventricular, realizîndu-se astfel grupuri periodice de contracţii Luciani sau perioada Wenckebach. Creşterea progresivă a intervalului PQ se datoreşte unei afectări treptate a conductibilităţii, astfel că la un moment dat excitaţia nu mai poate fi transmisă la ventricul iar acesta nu se mai contractă, timp în care conductibilitatea se reface, urmează o conducere normală, după care procesul de întîrziere reîncepe.

În blocul de gradul III (produs de scleroză, sechelă de infarct, necroză, gomă sifilitică) prin ţesutul nodal transmiterea excitaţiei este complet blocată. Atriile şi ventriculele se contractă independent, între unda P şi complexu-

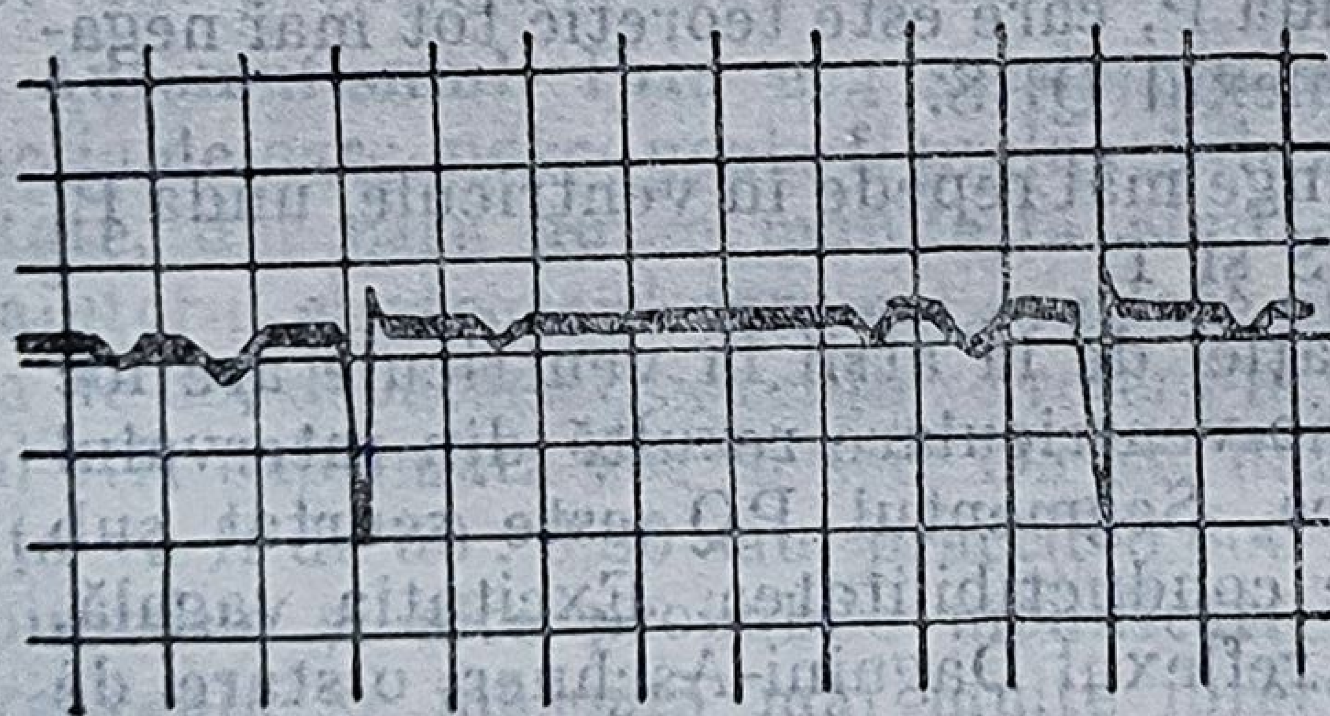


Fig. 2.72 — Bloc atrio-ventricular de gr. II (2/1).

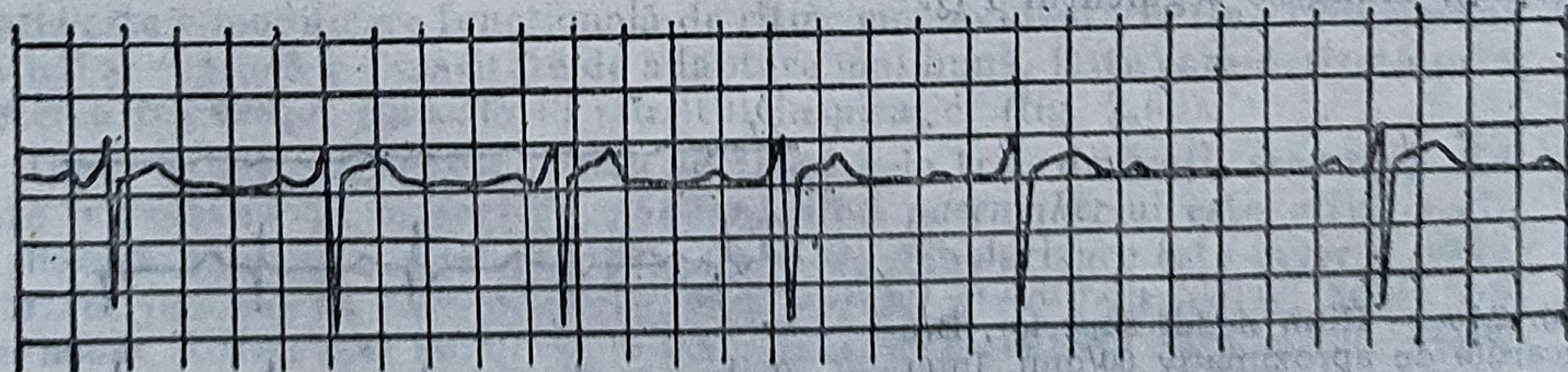


Fig. 2.73 — Perioade Wenckebach.

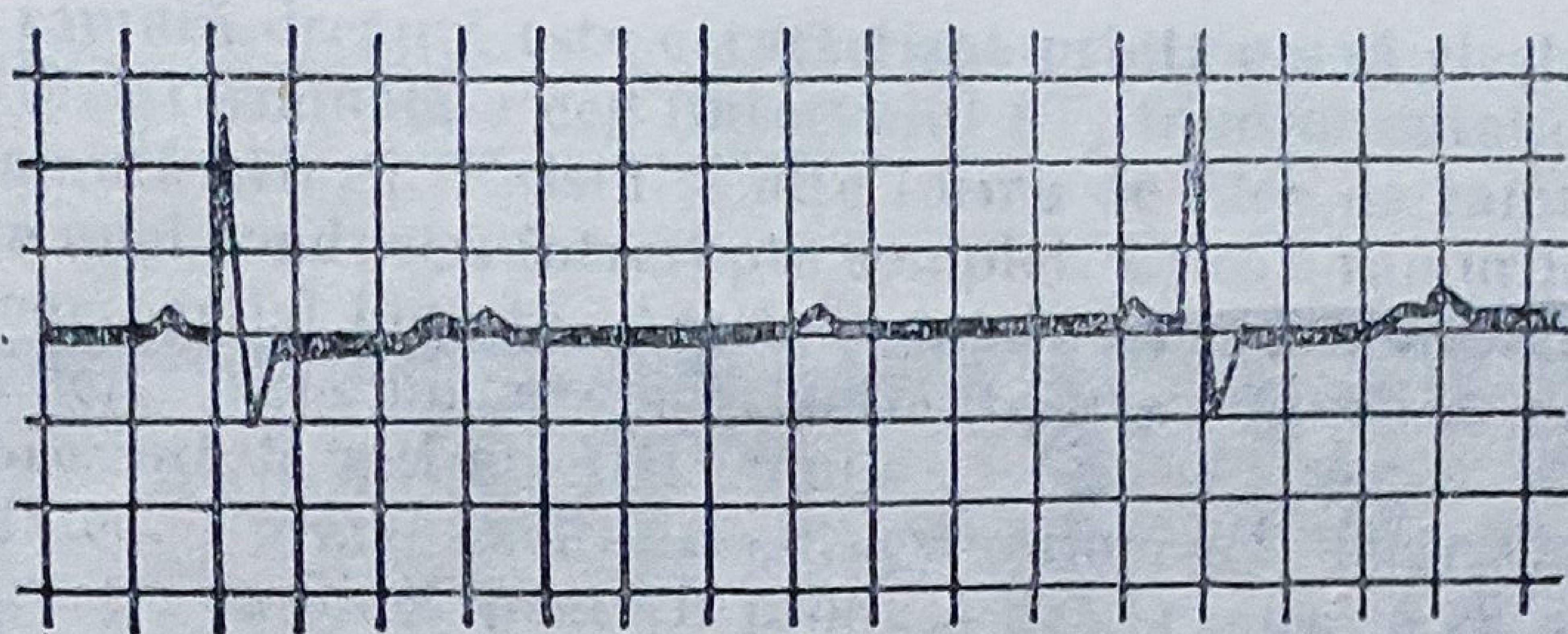


Fig. 2.74 — Bloc atrio-ventricular de gr. III. Ritm ventricular de 36/minut.

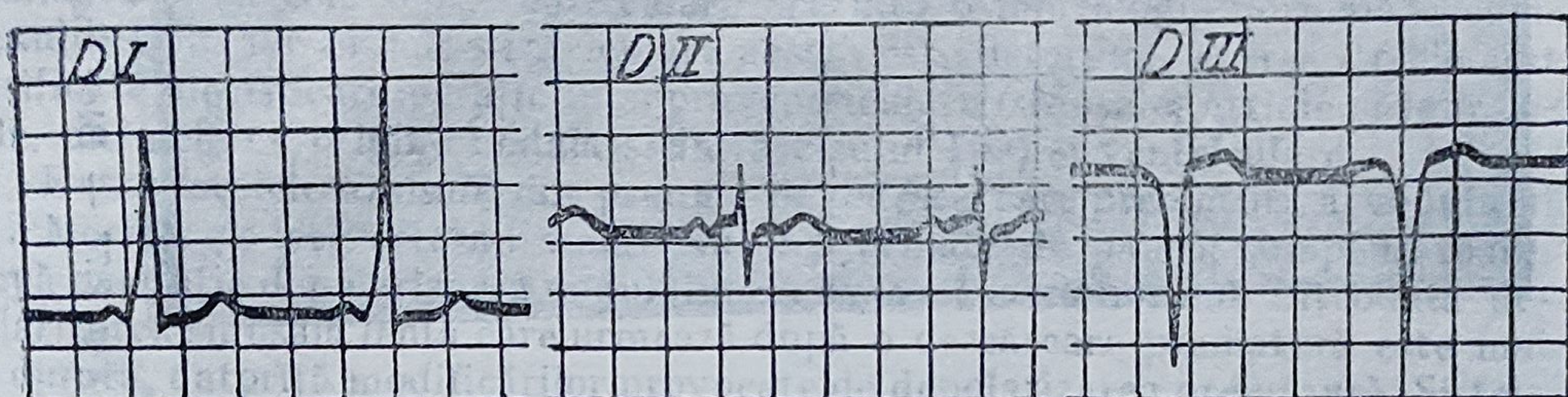


Fig. 2.75 — Ecg, sindrom WPW. P—Q scurtat, croşete pe unda R, complex QRS lărgit prin undă delta.

ventricular neexistînd nici un raport. Atriile se contractă cu frecvenţă normală, ventriculele cu o frecvenţă în jur de 40 min (fig. 2.74).

În sindromul Wolff-Parkinson-White (WPW) conducerea excitaţiei de la atriu la ventricul este mai rapidă, pe calea suplimentară a fasciculului Kent, ceea ce determină un interval PQ scurtat şi o deformare a complexului ventricular (fig. 2.75), ultimul aspect fiind datorat conducerii anormale a excitaţiei în ventricule.

Cum s-a arătat, blocul sino-atrial, în care excitaţia sinusală nu se mai, produce, unda P lipseşte, iar ritmul este bradicardic fiind preluat de nAV. Acest bloc poate fi pasager, lipsind din cînd în cînd cîte o contracţie (fig. 2.75).

Blocul de ramură stîngă sau dreaptă (fig. 2.77) exprimă pe ecg asincronismul dintre activarea ventriculară dreaptă şi stîngă.

În blocul de ramură stîngă este întîi activat ventriculul drept. Depolarizarea ventriculului stîng întîrzie. Activarea are loc de la dreapta la stînga, deoarece excitaţia este transmisă prin ramura dreaptă a fasciculului His la ventriculul drept şi apoi prin căile nespecifice miocardice la ventriculul stîng. În DI, complexul QRS este pozitiv, lărgit şi croşetat, datorită transmiterii neliniare a stimulului prin căile nespecifice ale ventriculului. Lărgirea complexului este produsă de activarea ventriculară asincronă şi de conducerea mai înceată a excitaţiei prin masa ventriculară (cu cca 50 cm/sec, faţă de 300—500 cm/sec prin reţeaua Purkinje). Unda T este negativă, din cauza repolarizării care nu începe în zona apicală, ci în zona ventriculară activată la început. În DIII, aspectul electrocardiogramei poate reflecta ca în oglindă aspectul din DI, deci complexul QRS este negativ şi unda T pozitivă.

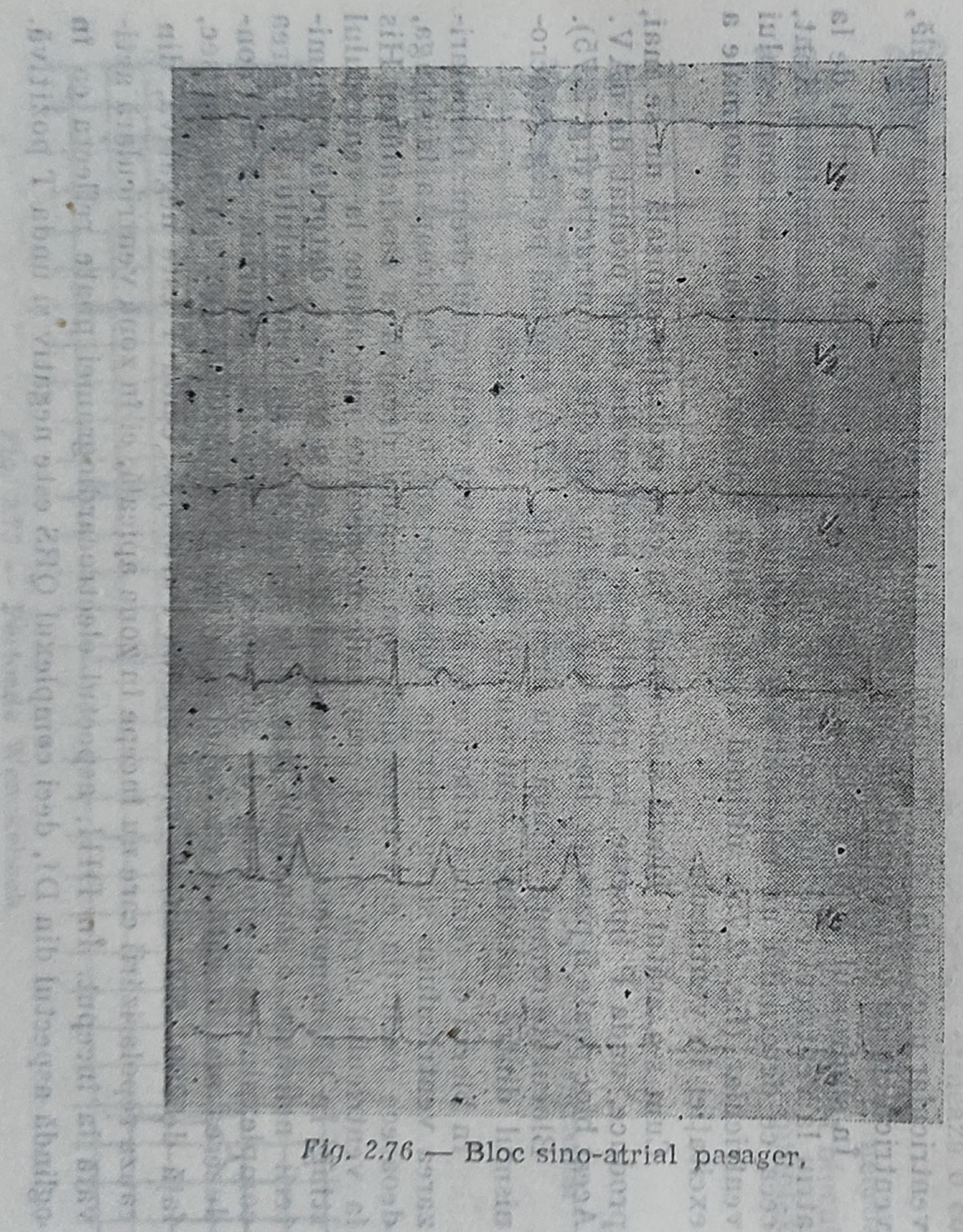


Fig. 2.76 — Bloc sino-atrial pasager.

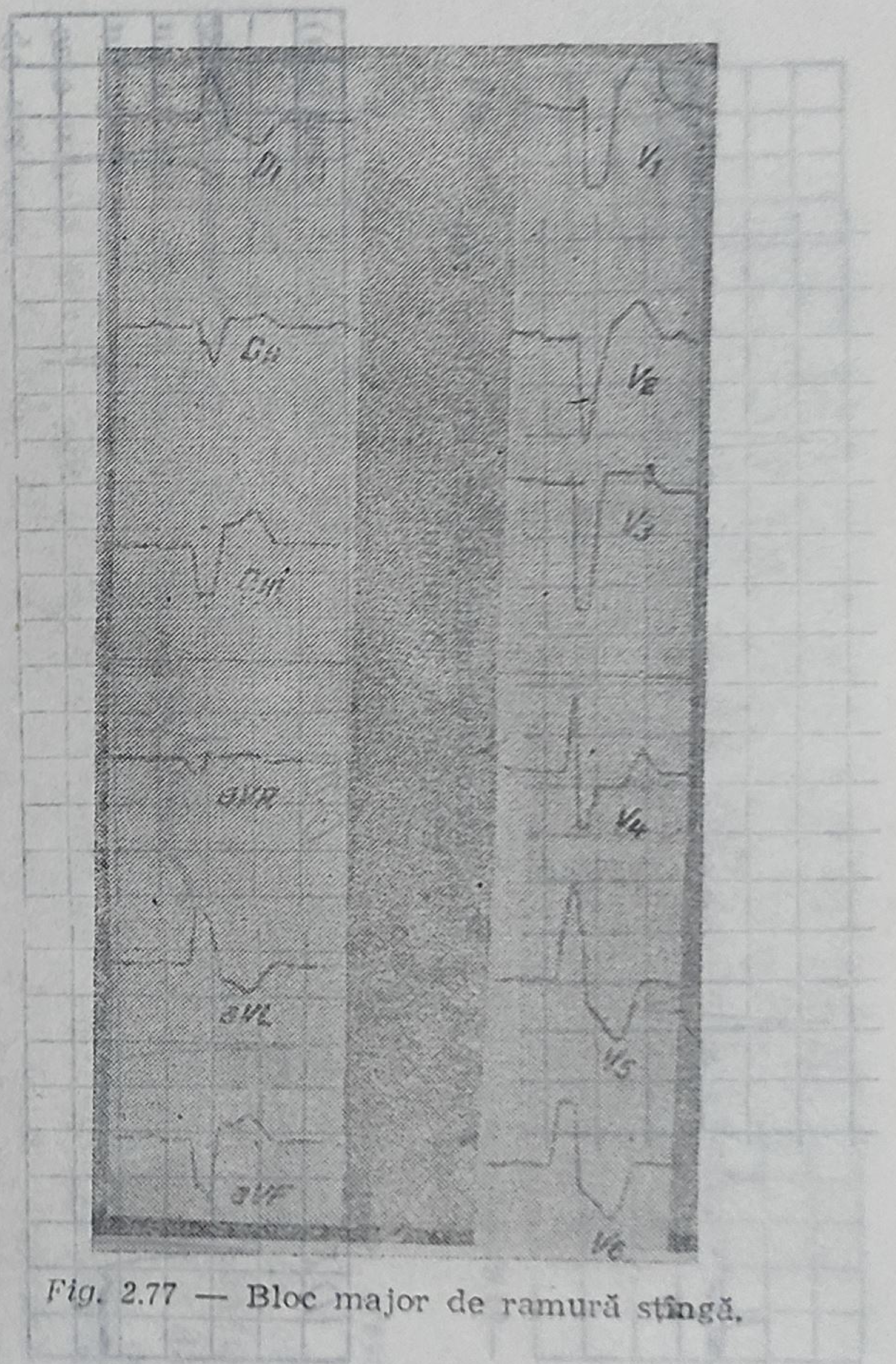


Fig. 2.77 — Bloc major de ramură stîngă.

Blocul de ramură dreaptă este caracterizat printr-o axă electrică deviată spre dreapta, faza terminală a ecg (intervalul ST) fiind orientată invers față de blocul de ramură stîngă. Există și alte forme de bloc de ramură majore, ce sînt datorate unei conduceri întrerupte complet. Uneori ramurile stîngă sau dreaptă sînt doar parțial blocate. Acestea sînt blocuri minore, caracterizate în general prin acroșuri pe unda rapidă, datorate transmiterii neliniare a excitației dar nu prezintă lărgiri ale QRS-ului.

Excitabilitatea. Normal excitația pornește din *pace maker*-ul sino-atrial. Anormal, contracția cardiacă poate fi produsă de o excitație cu altă origine. Excitabilitatea anormală atrială sau ventriculară generează extrasistole sau tahicardie paroxistică, flutter sau fibrilație.

Extrasistolele. Datorită faptului că originea lor nu poate fi totdeauna bine localizată și că cele supraventriculare prezintă o morfologie normală a complexului QRS iar în cele ventriculare acesta este deformat, extrasistolele sînt clasificate electrocardiografic în supraventriculare (sinusale, atriale și joncționale, ultimele cu origine nodală și în fasciculul His) și ventriculare.

Extrasistolele *sinusale* sînt produse de o descărcare prematură a nodulului SA. Morfologia ecg este normală. Nu sînt urmate de pauză compensatoare. După excitație depolarizarea nodulului SA se desfășoară normal. Cîteodată depolarizarea sinusală lentă care urmează după o descărcare prematură este mai de durată, datorită modificărilor provocate de depolarizarea prematură. Sistola care urmează este precedată de o pauză ceva mai mare decît cea normală. Aceasta nu are însă durata unei pauze compensatoare.

Extrasistolele *atriale* sînt contracții premature produse de o excitație dintr-un focar atrial ectopic. Nu sînt de obicei urmate de pauză compensatoare deoarece prin răspîndirea excitației nodulul SA este depolarizat, iar procesul de depolarizare lentă este întrerupt. Pauza compensatoare poate să apară însă dacă excitația atrială nu descarcă un nodul sinusal protejat și impulsul lui ritmat cade pe perioada refractară. Unda P este negativă sau bifazică, în funcție de sediul focarului ectopic.

Extrasistolele *nodale* pot fi superioare, mijlocii și inferioare. În extrasistolele nodale superioare apare o undă P negativă și un interval PQ scurtat din cauza drumului mai mic între originea excitației și ventricul. În extrasistolele nodale mijlocii P-ul negativ, este înglobat în complexul ventricular. În cele inferioare unda P negativă poate apărea după QRS, în segmentul ST.

Extrasistolele *ventriculare* se recunosc după un complex QRS lărgit și croșetat din cauza unei excitații ce se propagă pe un drum anormal, prin miocard, din aproape în aproape și nu prin rețeaua Purkinje (fig. 2.78). Complexul QRS are și un ax orientat anormal.

În extrasistolele ventriculare stîngi aspectul seamănă cu cel al unui bloc de ramură dreaptă iar în cele drepte, cu cel de ramură stîngă, din cauza excitației ce apare în ventriculul stîng în primul caz și în cel drept în cel din urmă (fig. 2.79).

Modificarea excitabilității se mai manifestă și prin tahicardie paroxistică, flutter și fibrilație.

În *tahicardia paroxistică*, electrocardiograma este caracterizată prin complexe ventriculare care încep brusc și se succed cu frecvență mare. Ea poate fi atrială sau ventriculară. În cea atrială se poate produce o disociație atrioventriculară de gradul II, exprimată de un raport între undele P și complexul ventricular de 2/1.

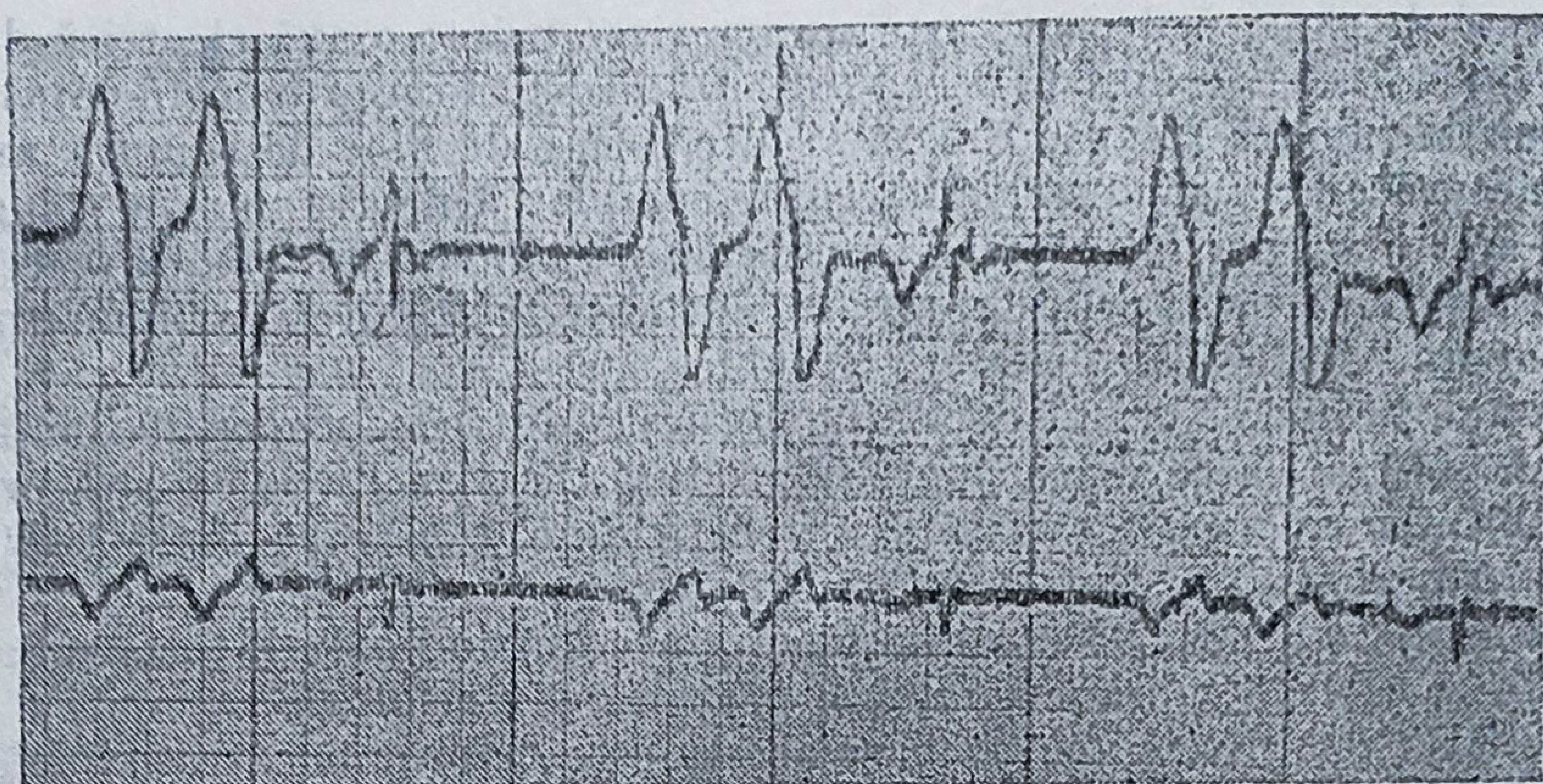


Fig. 2.78 — Două extrasistole ventriculare cuplate.

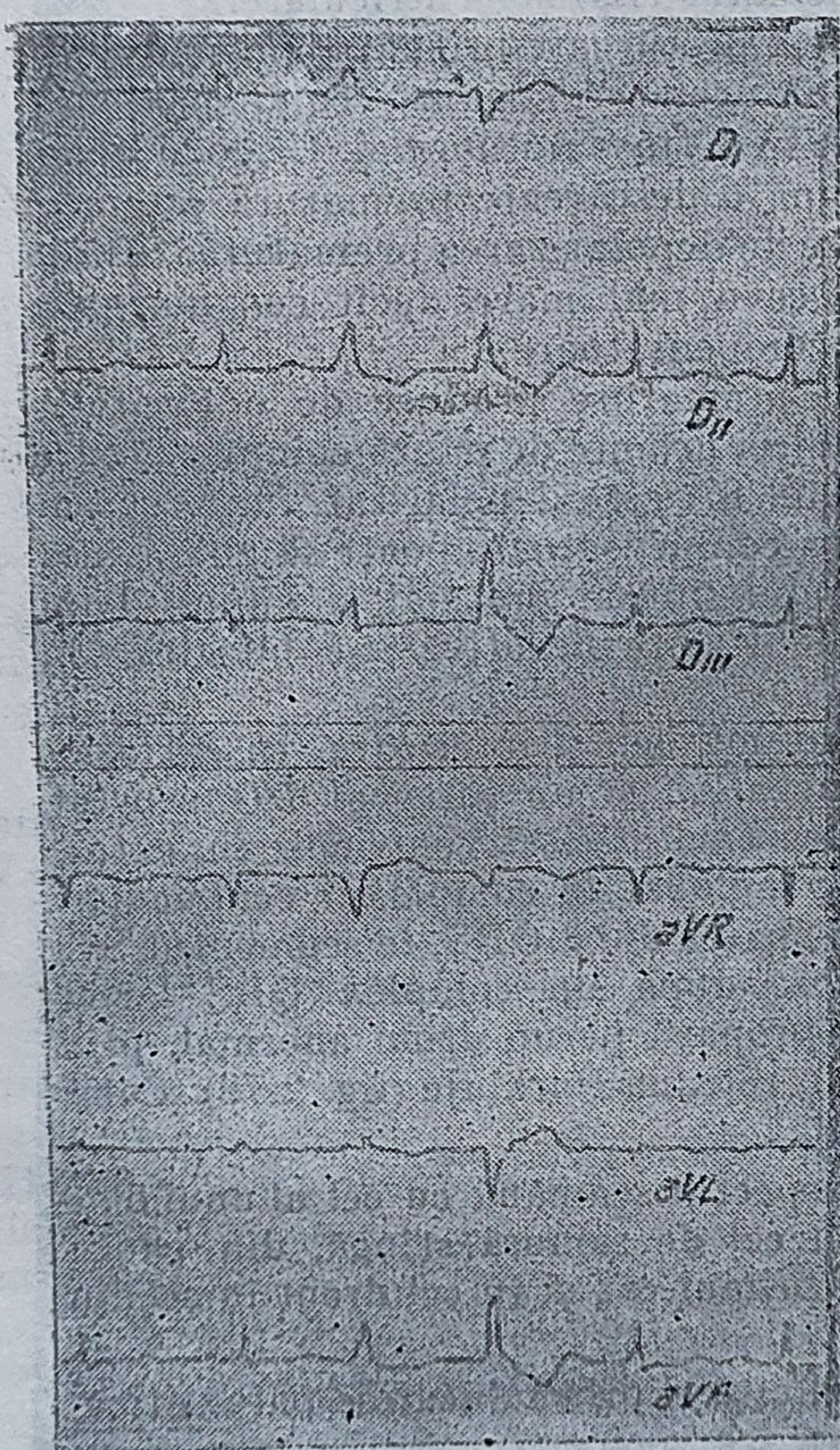


Fig. 2.79 — Extrasistolă ventriculară dreaptă (aspect de bloc de ramură stîngă) urmată de extrasistolă ventriculară stîngă (aspect de bloc de ramură dreaptă) ambele fără pauză compensatoare. P—R postextrasistolic mai lung.

Și *flutterul* poate fi atrial și ventricular. În flutterul atrial, excitațiile mai frecvente decît în tahicardia paroxistică produc o disociație atrio-ventriculară mai mare. Raportul între undele P și complexul ventricular poate fi de 2/1 pînă la 6/1 (fig. 2.80). Disociația datorată unui bloc AV, ce este funcțional, atenuează tahicardia ventriculară și ameliorează randamentul cardiac.

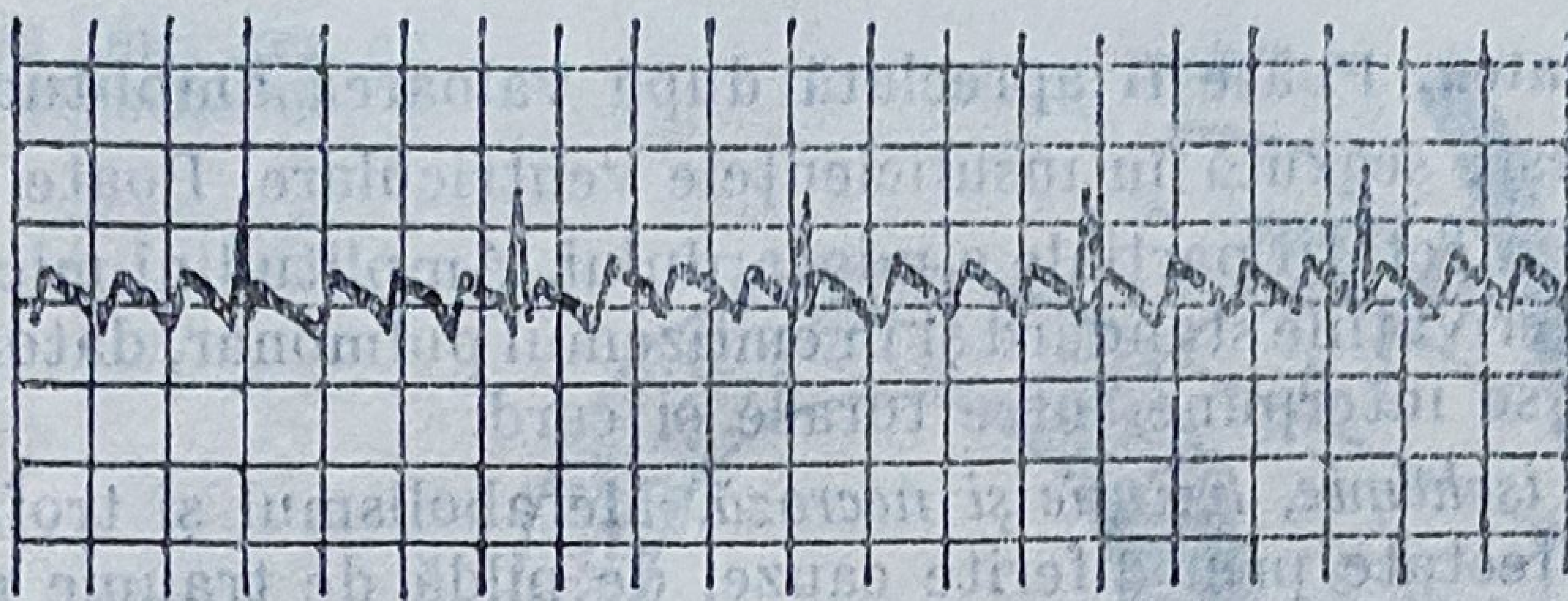


Fig. 2.80 — Flutter atrial (DII) cu disociație atrio-ventriculară 4/1.

Flutterul ventricular de durată (fig. 2.81) are consecințe fatale, datorită scăderii debitului cardiac.

În *fibrilația atrială*, unda P este înlocuită de potențiale anarhice de o mai mică amplitudine, urmate de complexe ventriculare care se succed la intervale neregulate. Impulsurile atrio-ventriculare sînt filtrate de nodulul AV (fig. 2.82). Fibrilația ventriculară (fig. 2.83) de durată mai mare este incompatibilă cu viața.



Fig. 2.81 — Flutter ventricular.

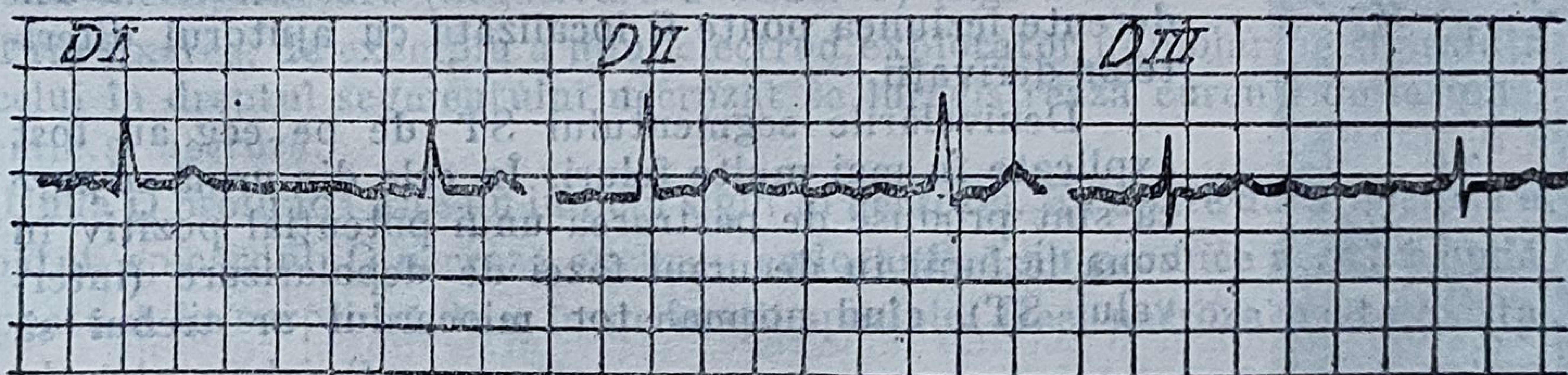


Fig. 2.82 — Fibrilație atrială.



Fig. 2.83 — Fibrilație ventriculară.

Contractilitatea. Poate fi apreciată după valoarea amplitudinii maxime a undei R. Ea este scăzută în insuficienţele ventriculare. Poate fi scăzută în infarct, datorită afectării parţiale a miocardului. Amplitudini mici ale undei R pot să apară în derivaţiile standard şi în emfizemul pulmonar, datorită ţesutului emfizematos ce se interpune între torace şi cord.

Curenţii de ischemie, leziune şi necroză. Metabolismul şi troficitatea miocardică pot fi afectate prin diferite cauze, de pildă de traume mecanice, de procese infecţioase sau, mai frecvent, de tulburări ale circulaţiei coronare. Se produc astfel curenţi de repaus sau modificări ai celor de acţiune, decelabili electrocardiografic, care permit atît localizarea cît şi aprecierea gravităţii injuriei. În acest sens se disting trei grade de injurii, în ordinea gravităţii, ischemia, leziunea şi necroza miocardică. Modificările electrocardiografice produse de ischemie, leziune şi necroză pot fi studiate experimental prin compresie sau ocluzie coronară.

Ischemia miocardică se manifestă electrocardiografic printr-o undă T simetrică sau inversată (fig. 2.84), generată de o repolarizare întîrziată şi inversată în regiunea interesată. În ischemie există şi uşoare denivelări ale segmentului ST (semnificative sînt cele peste 1 mm).

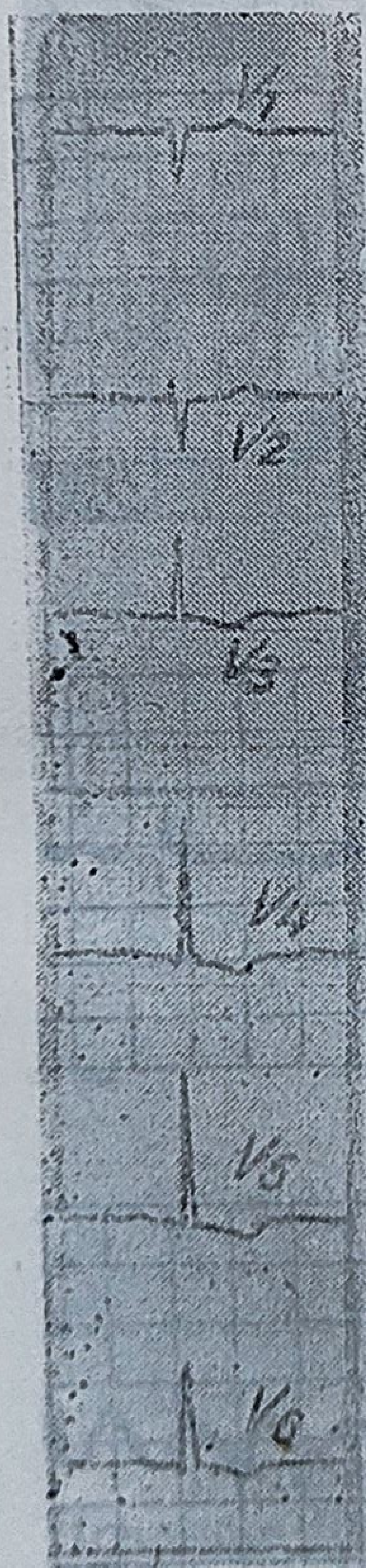


Fig. 2.84 — Ischemie subepicardică apicală stîngă.

Leziunea miocardică apare curînd în jurul unui focar necrotic. Este produs de un infarct miocardic recent. Se caracterizează prin denivelări mai importante ale segmentului ST (fig. 2.85). Apare şi o negativare a undei T, produsă de ischemia ce înconjoară leziunea. Cînd curentul de leziune se află în apropierea electrodului explorator (leziune subepicardică) segmentul ST este supradenivelat. Un electrod în poziţia opusă (raportată la epicard) produce modificări inverse, segmentul ST apărînd subdenivelat. Pe baza acestor considerente leziunea poate fi localizată cu ajutorul diferitelor derivaţii.

Denivelările segmentului ST de pe ecg au fost explicate în mai multe feluri. În cele din urmă se pare că sînt produse de păstrarea unui potenţial pozitiv în zona leziunii în decursul fazei de depolarizare (intervalul ST), cînd normal tot miocardul ar trebui să

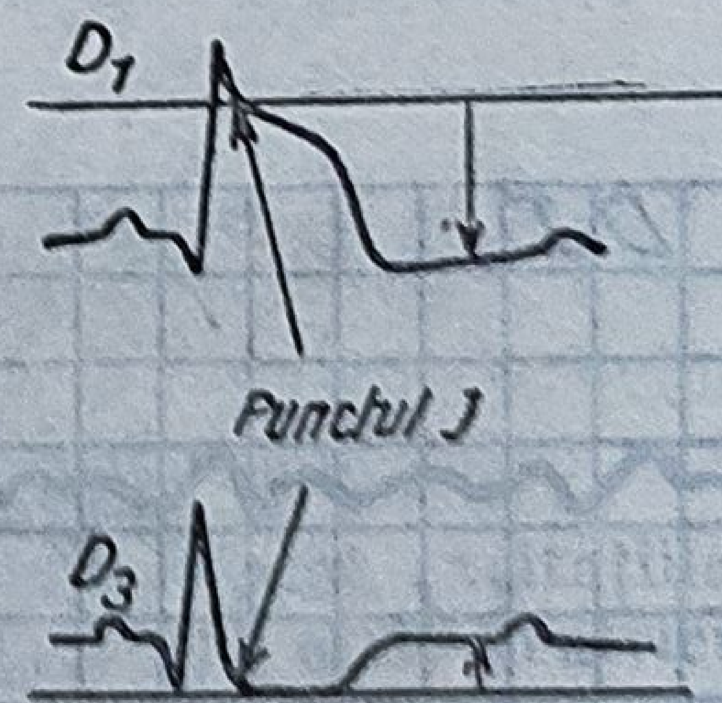
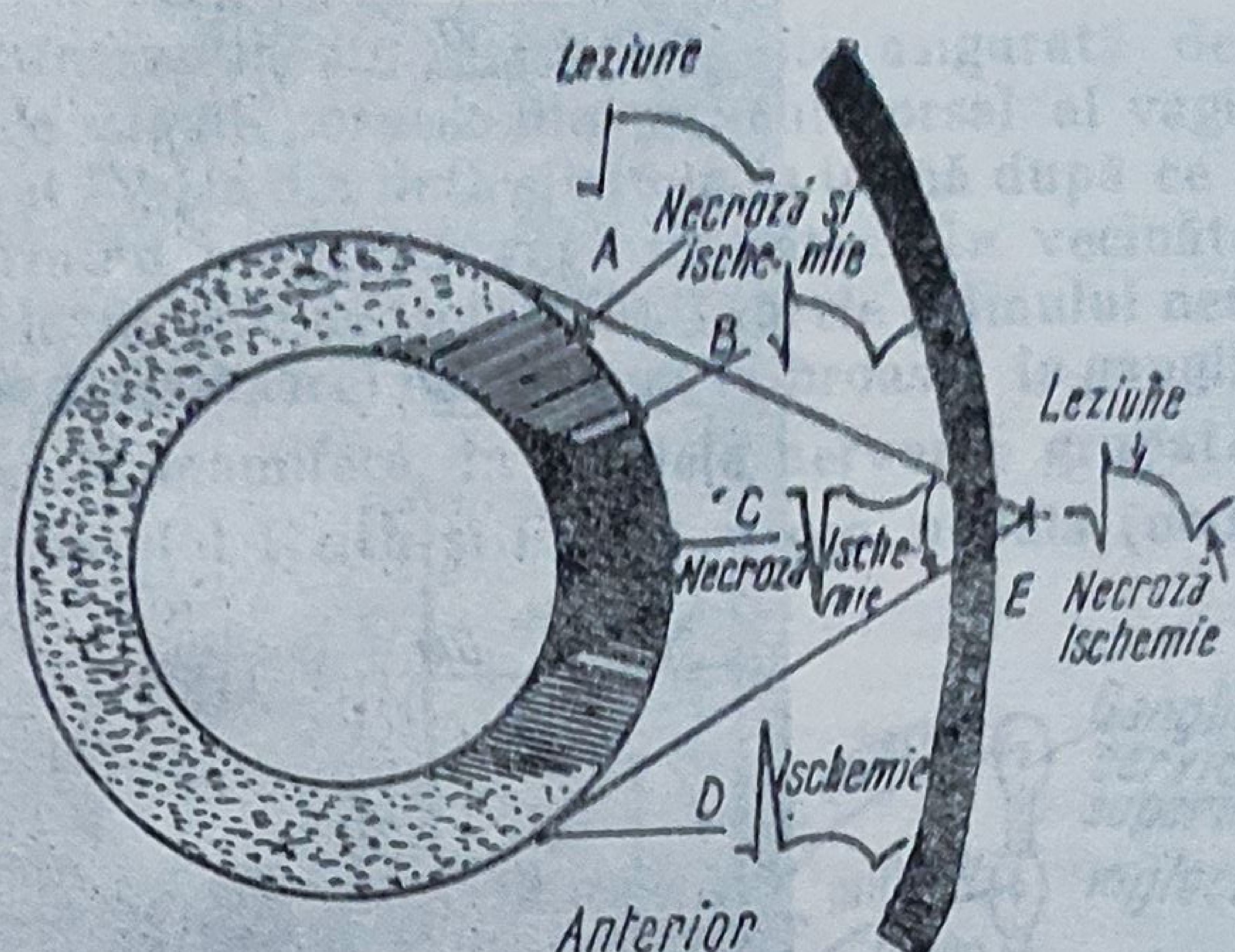


Fig. 2.85 — Leziune localizată în ventriculul stîng.

Fig. 2.86 — Geneza unei ecg cu necroză, leziune și ischemie.



fie negativ și deci să nu genereze curenți de acțiune. Insula pozitivă rămasă creează vectori care se îndreaptă spre ea, producînd denivelarea segmentului ST.

Necroza cardiacă este produsă de obstrucția circulației într-o ramură coronariană, printr-un cheag ca în infarctul miocardic. Cînd necroza cuprinde întreaga zonă endoepicardică, miocardul se comportă ca un țesut inert, suprafața inimii fiind în contact cu curenții negativi intramiocardici ce apar în momentul activării endocardice. Rezultatul este un Q profund sau de durată mai mare (sau o undă QS negativă dacă lipsește unda r).

Un țesut necrotic de dată recentă este înconjurat de o zonă de țesut lezat și, mai la distanță de un țesut ischemic. De aceea electrocardiograma unui infarct recent conține o undă Q profundă în dreptul necrozei, ca și curenți de leziune (denivelări ale segmentului ST) într-o zonă învecinată și de ischemie într-una înconjurătoare (negativare a undei T) (fig. 2.86).

Prin fixarea, de exemplu a unui electrod explorator unipolar pe suprafața toracelui în dreptul segmentului necrozat se înregistrează curenți de leziune, ischemie și necroză.

Unda Q profundă este un indiciu sigur al necrozei. Ea apare dacă necroza a străbătut epicardul. O necroză exclusiv endocardică nu produce această undă sau poate să fie surprinsă doar în derivații speciale. Deci necroza poate exista și în absența undei Q anormale.

Unda Q și modificările produse de ischemie și leziune sînt mai evidente în dreptul necrozei, ceea ce servește la localizarea infarctului. În acest scop sînt în special utile derivațiile unipolare periferice și precordiale, deoarece sînt mai exact raportate topografic la cord decît cele standard. Cum s-a arătat electrodul explorator culege curenții pozitivi de maximă intensitate dacă aceștia se îndreaptă spre el și negativi dacă se îndepărtează. Unda negativă Q sau QS de necroză, ca și celelalte modificări, apar deci cu amplitudine maximă în dreptul electrodului explorator raportat la locul unde este localizat infarctul.

De exemplu în infarctul antero-septal și concomitent inferior apare unda Q profundă sau o imagine QS apare în V_1, V_2, DII, DIII și în aVF (fig. 2.87).

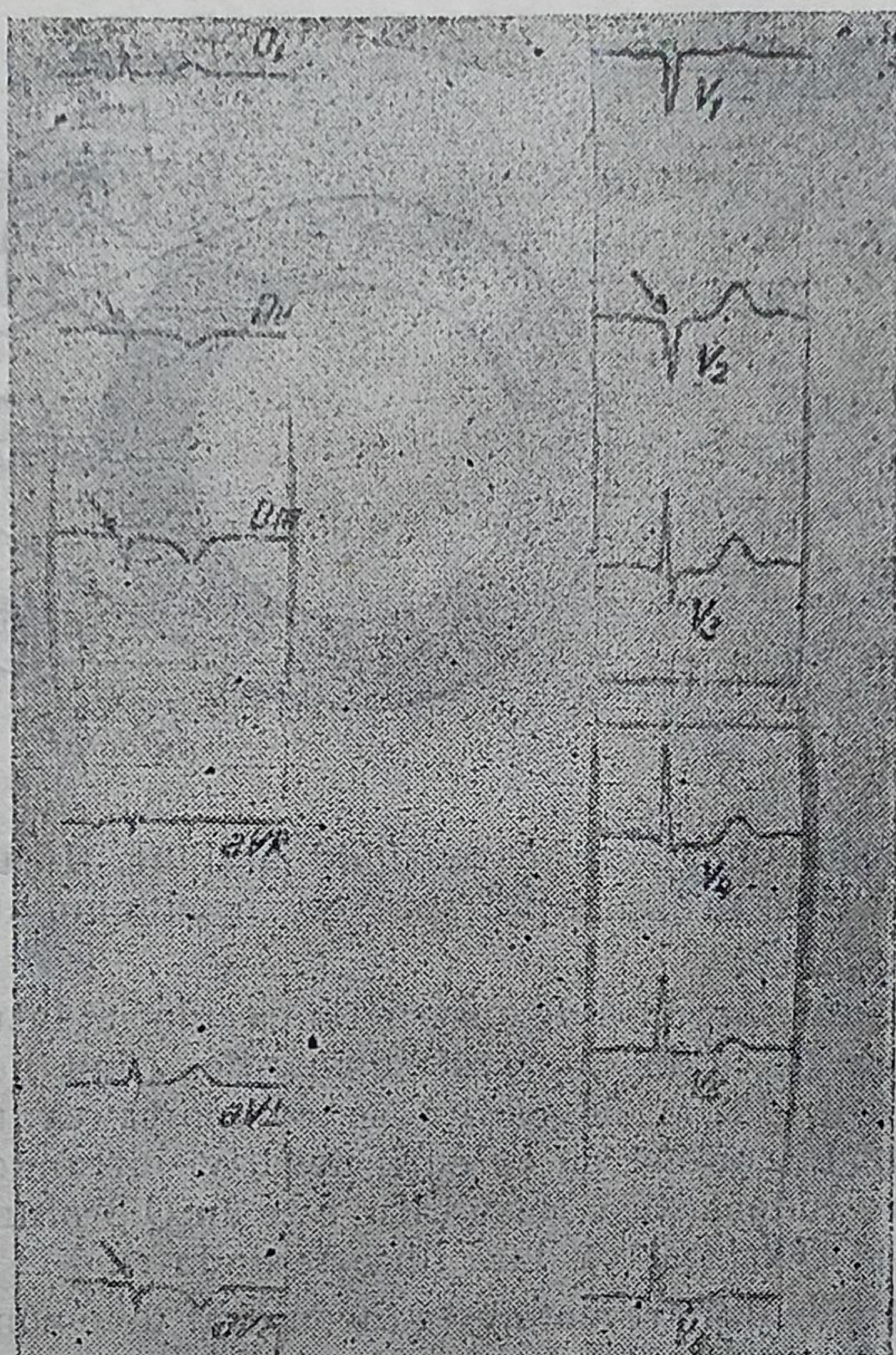


Fig. 2.87 — Infarct miocardic antero-septal (Q profund în V_1 și V_2) și inferior (Q) profund în DII, DIII și aVF).

MECANISMELE DE REGLARE CARDIACĂ

INERVAȚIA EXTRINSECĂ A INIMII

Activitatea inimii, ca și a celorlalte organe, este corelată cu a întregului organism. Activitatea musculară și în general solicitarea metabolică produce tahicardie, repausul și somnul moderează activitatea inimii, emoțiile o cresc ș.a.m.d. În repaus, debitul cardiac este de 4—6 l min iar în efortul muscular poate ajunge la o valoare de 20—35 litri/min, prin creșterea debitului sistolic (de la 50—70 la 100—180 ml) și a frecvenței cardiace (de la 70 la 180 de contracții minut). Prin aceasta crește posibilitatea de aport al oxigenului.

Adaptarea activității cardiace la necesitățile de oxigen ale organismului se realizează prin mecanisme nervoase și umorale.

Inima este inervată de sistemul nervos vegetativ, simpatic și parasimpatic. Căile nervoase se termină în miocard, îndeosebi în sistemul cardiac specific al inimii și în coronare, influențînd în consecință cronotropismul, dromotropismul, batmotropismul, inotropismul, tonotropismul cardiac, ca și vasomotricitatea coronariană. După denervare, cordul se adaptează la efort în mod inadecvat și în limite reduse.

Inervația parasimpatică. Inervația parasimpatică este asigurată de cei doi nervi vagi. Fibrele cardiace vagale pornesc din nucleul dorsal al vagului, aflat în planșeul ventriculului al IV-lea din bulb și ajung în inimă după ce s-au unit cu fibrele simpatice, formînd trunchiul vago-simpatic. În vecinătatea inimii, aceste fibre formează plexul cardiac (fig. 2.88). Fibrele primului neuron parasimpatic (bulbar, fibre preganglionare) se termină la broască în ganglionii Remak, Ludwig și Bidder, iar la mamifere, în celulele nervoase grupate în special în regiunea sinusală (nodulul Keith și Flack) și cea nodală (nodulul Aschoff-Tawara).

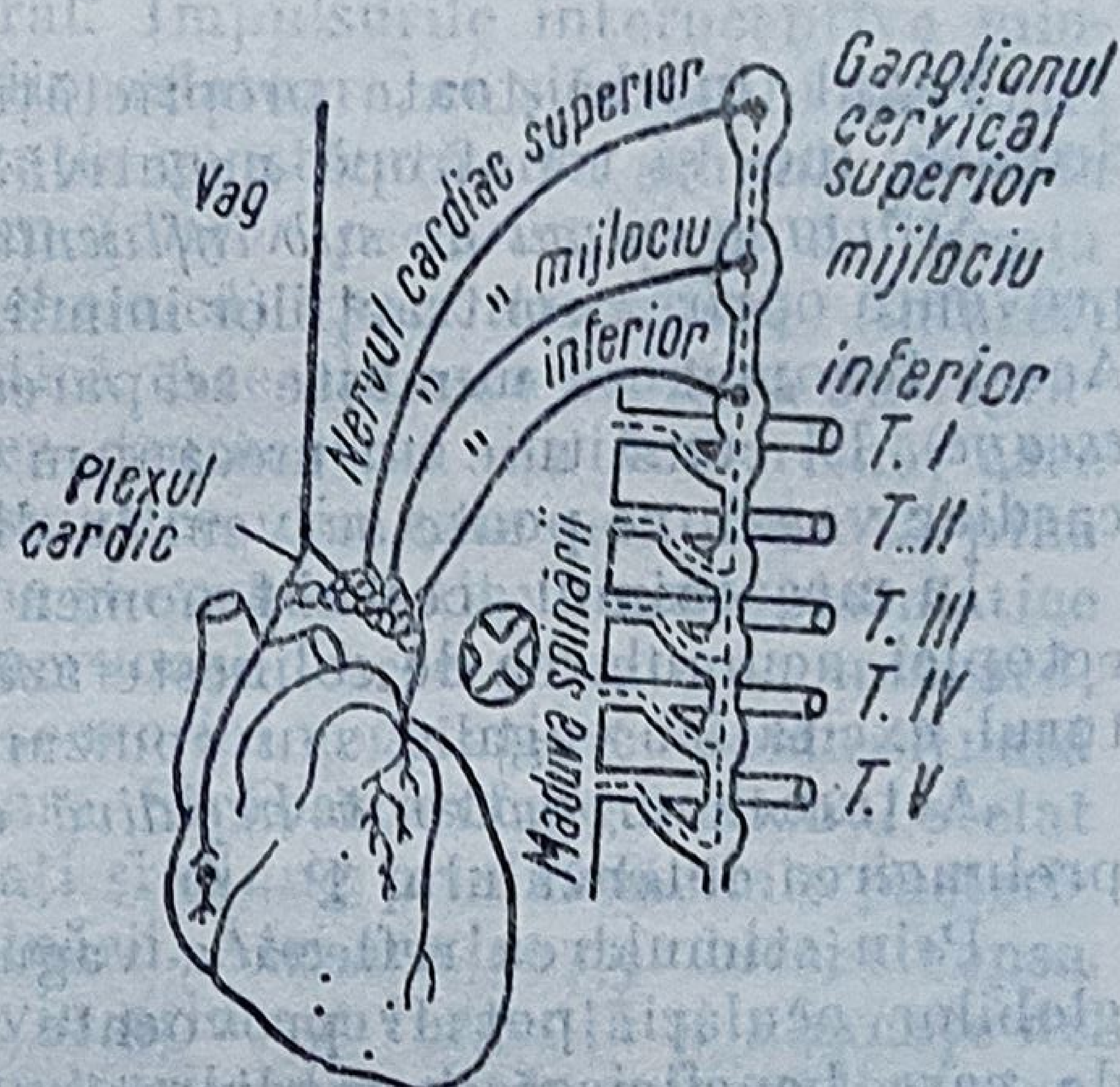


Fig. 2.88 — Inervația cardiacă (după Best și Taylor).

Aici are loc sinapsa cu cel de-al doilea neuron, de unde pornesc fibre postganglionare scurte care se termină în intimitatea țesutului cardiac.

Inervația simpatică. Calea eferentă periferică simpatică pentru inervația inimii este și ea formată din doi neuroni periferici. Protoneuronii primari își au originea în coarnele laterale ale măduvei spinării, în primele patru segmente toracale. Prelungirile lor axonale părăsesc măduva spinării prin coarnele anterioare, împreună cu fibrele motorii somatice. După un traseu comun cu rădăcinile anterioare ale nervilor rahidieni ajung — prin ramurile comunicante albe — în ganglionii lanțului simpatic. Cele mai multe fibre se îndreaptă spre ganglionul stelat, format din contopirea primului ganglion toracic cu cel cervical inferior. Prelungirile celui de-al doilea neuron periferic (deutoneuronul) cu soma la acest nivel, ajung la inimă prin nervul cardiac inferior. O parte din prelungirile neuronilor primari fac sinapsă cu neuronul periferic în ganglionii cervicali mijlociu și superior, de unde fibrele nervoase se îndreaptă spre inimă prin nervii cardiaci inferior, mijlociu și superior (vezi fig. 2.88). Mediatorul protoneuronului este acetilcolina. Receptorii deutoneuronului sînt blocați de nicotină, fiind deci nicotinici.

Fibrele eferente ale deutoneuronului se contopesc în parte cu vagul, formează trunchiul vago-simpatic și pătrund astfel în plexul cardiac, de unde ajung în intimitatea miocardului.

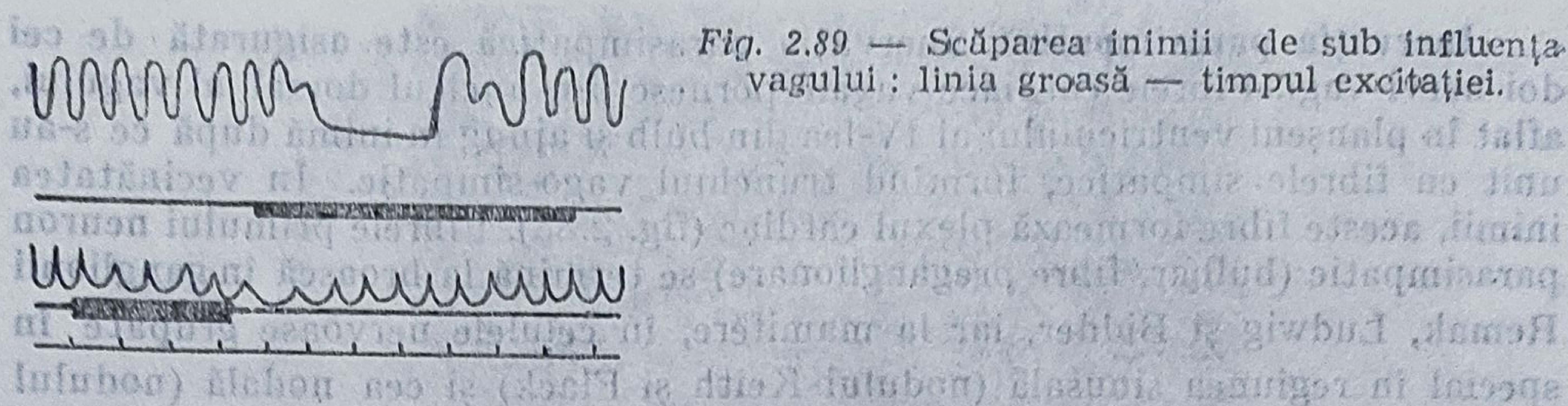


Fig. 2.89 — Scăparea inimii de sub influența vagului: linia groasă — timpul excitației.

Influența vagului asupra inimii

Vagul inhibă toate proprietățile cardiace. Are astfel o acțiune crono-dromo-, ino- și tonotropă negativă.

Scăparea inimii de sub influența vagului. Excitarea prelungită a vagului provoacă oprirea contracțiilor inimii. După un timp, însă ele reapar (fig. 2.89). Acest fenomen se numește scăparea inimii de sub influența vagului (*vagus escape*). El constituie un mecanism de siguranță prin care se înlătură stopul cardiac vagal, ce poate surveni în diferite circumstanțe.

În mecanismul acestui fenomen a fost incriminată intervenția unor centri ectopici, acumularea de colinesterază, enzimă care desface acetilcolina (mediatorul excitației vagale) sau epuizarea receptorilor colinergici.

Acțiunea *dromotropă negativă* este exprimată electrocardiografic prin prelungirea intervalului P—Q.

Prin stimularea reflexă a vagului prin compresia sinocarotidiană sau a globilor oculari, pot fi provocate disocieri atrio-ventriculare de gradul II de care beneficiază hemodinamica în tahicardia paroxistică sau flutterul atrial.

Acțiunea *batmotropă negativă* poate fi exemplificată prin suprimarea reflexă a acceselor de tahicardie paroxistică sau extrasistolelor.

Influența simpaticului asupra inimii

Simpaticul stimulează toate proprietățile miocardului, are deci un efect cronotrop, dromotrop, batmotrop, ionotrop și tonotrop pozitiv.

Efectul *cronotrop pozitiv* se datorește scurtării timpului de depolarizare lentă a țesutului nodal produs de către catecolamine, tot așa cum acțiunea bradicardizantă a acetilcolinei este datorată alungirii depolarizării.

Efectul *dromotrop pozitiv*: creșterea conductibilității este exprimată prin scurtarea intervalului P—Q pe electrocardiogramă.

Sub impulsul *batmotrop pozitiv* al simpaticului pot apărea extrasistole (contracții premature). Acestea pot să dispară sub acțiunea unor betablocanți ca propranololul.

Efectul *inotrop pozitiv* se datorează stimulării betareceptorilor adrenergici.

Tonusul vagal și simpatic

Atît vagul cît și simpaticul se află într-o stare de excitație continuă. Excitația vagului exercită asupra inimii o permanentă acțiune inhibitoare, iar cea simpatică excitatoare, activitatea cardiacă fiind rezultanta acestor două forțe antagoniste. Tonusul vagal este mai puternic. Secționarea vagului

crește frecvența cardiacă. Efect asemănător se obține și prin administrarea de *atropină* sau blocînd vagul cu un anestezic. Desimpatizarea scade frecvența cardiacă.

Centrii bulbari cardiomotori. Activitatea centrilor medulari simpatici este controlată de centrul cardioaccelerator bulbar. Tot în bulb există și un centru cardioinhibitor, reprezentat de nucleul dorsal al vagului.

Durerea cardiacă

Inima este integrată în organism și printr-o inervație aferentă care transmite impulsuri spre sistemul nervos central. Impulsurile interoceptive miocardice, care fac parte din mecanismele cardioreglatoare, ca și stimulii mecanici aplicați pe inimă, nu provoacă nici o senzație conștientă. În schimb hipoxia miocardică produsă prin spasm coronarian (*angor pectoris*), prin deficiență circulatorie coronariană (cardiopatie ischemică) sau tromboză (infarct) este însoțită de o durere violentă caracteristică. Aceasta este produsă de degradarea țesuturilor prin hipoxie și eliberarea consecutivă de kalicreină care acționează asupra unei alfa$_2$-globuline plasmatice, din care se formează pînă la urmă bradikinină (kalidina 9). Bradikinina și eventual alte kinine plasmatice sau substanța P stimulează terminațiile nervoase libere situate în miocard, ce sînt prelungiri axonale ale unui neuron senzorial vegetativ cu soma situată în ganglionul spinal din rădăcinile posterioare. Străbat astfel ganglionul stelat sau alți ganglioni paraventriculari învecinați și ajung prin rădăcinile posterioare în coarnele posterioare ale măduvei spinării. Aici are loc de obicei sinapsa cu un neuron senzorial somatic la care parvin prin convergență și aferențe de la un neuron senzorial somatic. Astfel impulsurile dureroase miocardice sînt referite nu la miocard ci la zona senzorială metamerică cutanată. Durerea poate fi raportată dacă sinapsa a avut loc cu fibre senzoriale ale nervului cubital, la ultimele două degete, sau retrosternal sau mandibular, prin sinapsă cu alți neuroni senzoriali ai plexului brahial sau ai trigemenului. Durerea poate fi simțită și în inimă.

Mediatorii chimici ai excitației parasimpatice și simpatice

Transmiterea umorală a excitației nervoase a fost demonstrată de Loewi care a cuplat prin același lichid de perfuzie (soluție Ringer) (fig. 2.90) două inimi izolate de broască.

Prima inimă (A) are inervație vagală păstrată. Dacă se stimulează vagul apare un efect bradicardizant și la cea de a doua (B) deși nu este conectată la vag. Înseamnă că la capătul nervului vag stimulat se eliberează un mediator chimic prin care acesta își exercită efectul, care este apoi transmis prin lichidul de perfuzie și celei de a doua inimi.

S-a dovedit că mediatorul excitației vagale este acetilcolina (ACh) care acționează la acest nivel prin receptori muscarinici. Durata efectului este scurtă pentru că acetilcolina este scindată rapid de colinesterază în colină și acid acetic. Efectul colinesterazei este inhibat de *ezerină*, care potențează deci excitația vagală.

Mediatorul simpatic a fost denumit inițial simpatină. S-a diferențiat apoi după anumite efecte o simpatină (E) (excitatoare) și o simpatină I (inhibitoare)

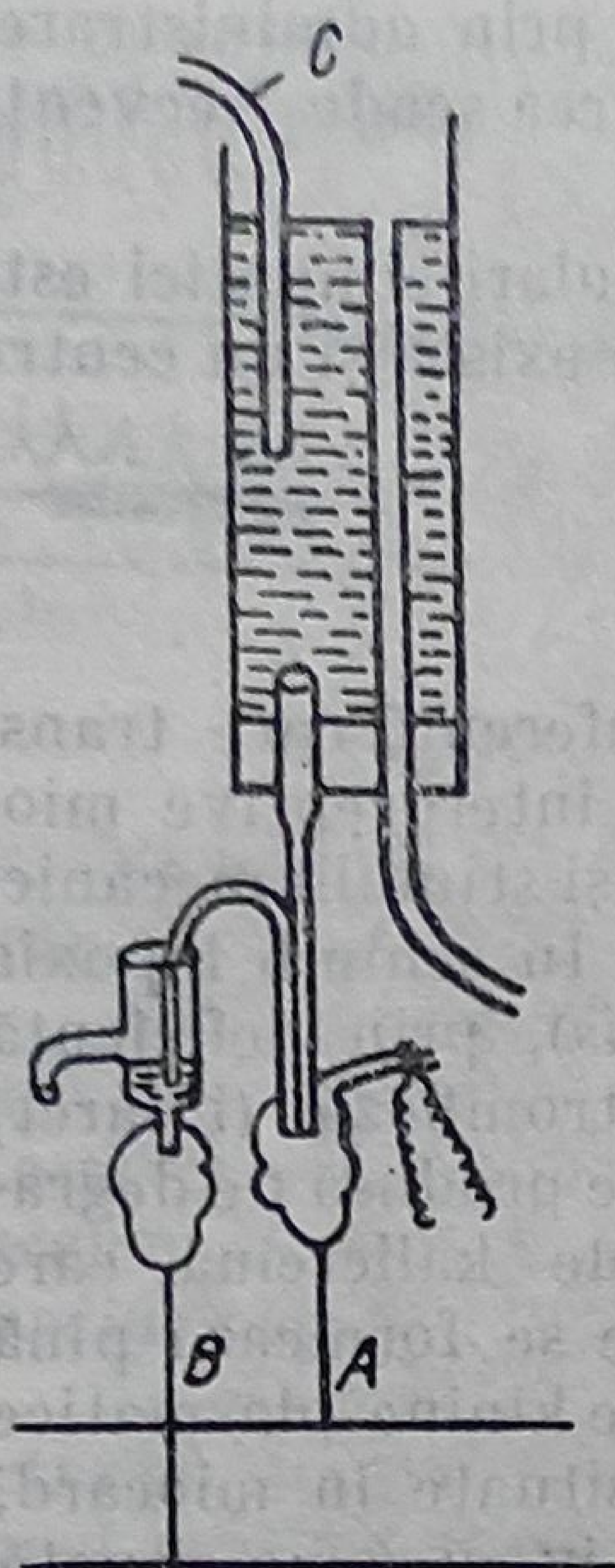


Fig. 2.90 — Experienţa lui Loewi pentru demonstrarea mediatorilor chimici (după Starling şi Evans).

(Cannon). Prima a fost identificată cu noradrenalina (norepinefrina) şi a doua cu adrenalina (epinefrina).

Receptori membranari adrenergici şi colinergici. Atît noradrenalina şi adrenalina, care sînt catecolamine cît şi acetilcolina acţionează pe miocard prin receptorii membranari. Aceşti receptori au fost identificaţi prin efectele de blocare ale unor droguri. Receptorii adrenergici prin care acţionează cele două catecolamine sînt de tip beta$_1$, fiind blocaţi de propranolol sau pindolol, care blocheză însă şi receptorii beta$_2$, dar şi de blocanţii specifici (ca betaxololul sau alte substanţe) care nu blochează receptorii beta$_2$.

Acţiunea catecolaminelor prin intermediul receptorilor beta$_1$ are loc prin activarea adenilatciclazei, a AMP-ului ciclic şi a cascadei de reacţii enzimatice care urmează acestei activări. Receptorii pentru ACh sînt muscarinici, deoarece sînt blocaţi de muscarină. Asemănător acţionează şi *atropina*. ACh acţionează asupra receptorilor inhibînd formarea de cAMP prin intermediul proteinei Gi.

În alte ţesuturi există receptori nicotinici pentru ACh ce sînt blocaţi de nicotină, ca la nivelul sinapselor ganglionare.

HEMODINAMICA

Hemodinamica se ocupă de circulaţia sîngelui în vase. Ea studiază felul în care fluxul sanguin este influenţat de proprietăţile lui fizice, de calităţile pereţilor vasculari, de presiune, vîscozitate şi de diametrul patului vascular. Pentru a înţelege mai bine felul în care are loc circulaţia sîngelui în vase, este necesară iniţial o caracterizare a circulaţiei unui lichid printr-un sistem

fizic newtonian din care decurg anumite relaţii care, prin analogie se pot aplica sistemului vascular, avînd însă în vedere şi calităţile lui şi ale sîngelui.

Circulaţia unui lichid într-un sistem fizic. De circulaţia unui lichid printr-un sistem fizic se ocupă reologia ştiinţă fondată de Poiseuille (1799—1869) care a stabilit (1846) unele relaţii elementare între debitul, viteza, presiunea, vîscozitatea şi calibrul unui tub pe care îl străbate.

Sistemul de circulaţie a lichidului folosit în acest scop este alcătuit dintr-un rezervor (R), conectat în porţiunea inferioară cu un tub orizontal (T). Nivelul lichidului din rezervor este menţinut, cu ajutorul unui robinet, la un nivel constant (H). Pe tubul orizontal sînt inserate tuburi perpendiculare iar la extremitatea lui liberă se află un robinet (r) reglabil. Dacă robinetul este închis, pe baza principiului vaselor comunicante în toate tuburile verticale lichidul se ridică la acelaşi nivel (fig. 2.91, *a*). Nivelul lichidului din rezervor şi tuburi exprimă în această situaţie energia potenţială.

Dacă din rezervor lichidul se scurge liber, cu o viteză egală cu căderea liberă de la nivelul H, adică cu 2 gH (g este valoarea acceleraţiei gravitaţiei = 9,81 m/sec), el nu se mai ridică în tuburile verticale (vezi fig. 2.91 *b*) deoarece toată energia potenţială se transformă în energie cinetică.

Dacă robinetul este deschis şi diametrul tubului orizontal este uniform calibrat, nivelul lichidului scade treptat, linia care uneşte nivelul suprafeţelor superioare fiind dreaptă (vezi fig. 2.91, *c*). Scăderea presiunii se datoreşte cheltuielii energiei potenţiale prin frecarea moleculelor lichidului între ele şi a acestora cu pereţii vaselor. Această pierdere de energie este indicată de scăderea nivelului de lichid în măsura în care înaintează în tubul lateral. Frecarea

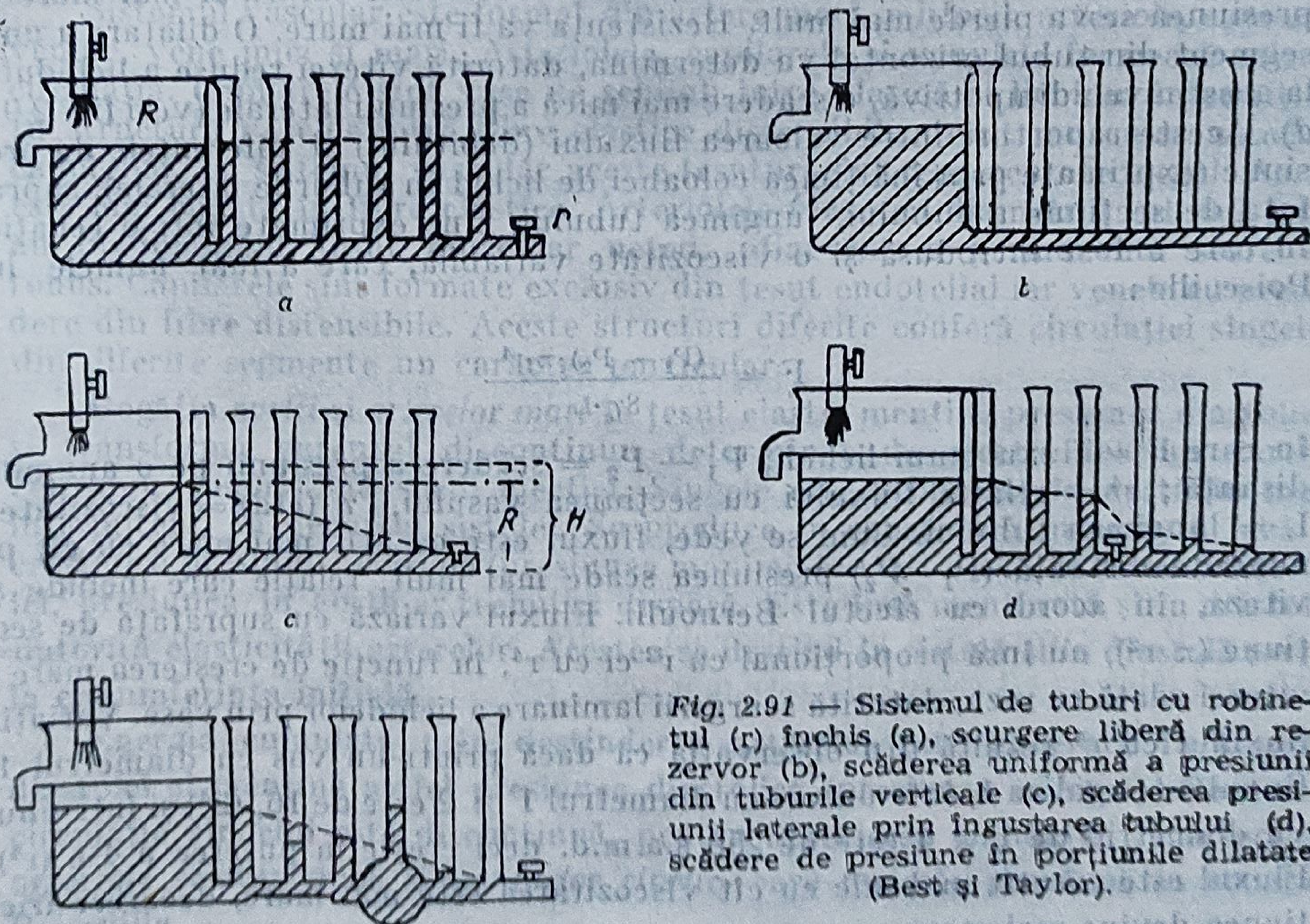


Fig. 2.91 — Sistemul de tuburi cu robinetul (r) închis (a), scurgere liberă din rezervor (b), scăderea uniformă a presiunii din tuburile verticale (c), scăderea presiunii laterale prin îngustarea tubului (d), scădere de presiune în porţiunile dilatate (Best şi Taylor).

se datorează vîscozității. Sistemul prezentat este newtonian, deoarece vîscozitatea este invariabilă iar pereții vaselor sînt rigizi. În acest sistem se realizează straturi concentrice de viteză care crește spre axul tubului.

Linia dreaptă care unește suprafețele superioare ale lichidului din tuburile verticale nu întretaie marginea suprafeței de lichid din rezervor (H) ci este dedesubtul acestui nivel. Diferența dintre nivelul de intersecție și suprafața lichidului exprimă energia care a imprimat viteza lichidului, adică energia potențială transformată în energie cinetică.

Viteza în tubul orizontal este proporțională cu presiunea exercitată asupra lichidului determinată de înălțimea coloanei de apă din rezervor și cu mărimea secțiunii. Dacă tubul orizontal este calibrat uniform, viteza este egală în orice secțiune.

În scurgerea lichidului prin tubul orizontal, între pierderea de presiune, diametrul tubului, viteza de scurgere, presiunea laterală exprimată prin înălțimea coloanei de lichid în tuburile verticale și lungimea tubului există anumite relații. Presiunea se pierde cu atît mai mult cu cît viteza lichidului este mai mare (efectul Bernoulli) și cu cît străbate o distanță mai mare.

Prin îngustarea tubului presiunea, ce corespunde cu înălțimea coloanei verticale de lichid, scade mai mult (vezi fig. 2.91, *c*) deoarece frecarea devine mai mare. Pe de altă parte rezistența crescută va scădea viteza de scurgere în întregul sistem de tuburi. Viteza scăzută în amonte de segmentul strîmtat va diminua și pierderea de presiune. În aval presiunea va fi mai mică prin cheltuiala unei cantități mai mici de energie prin frecare. Frecarea internă, ce depinde de vîscozitatea lichidului, în acest model este constantă. Cu cît lichidul este mai vîscos cu atît fricțiunea moleculelor lui va fi mai mare și presiunea se va pierde mai mult. Rezistența va fi mai mare. O dilatare a unui segment din tubul orizontal va determina, datorită vitezei reduse a lichidului la acest nivel, dimpotrivă, o scădere mai mică a presiunii laterale (vezi fig. 2.91, *d*). Aceste raporturi între valoarea fluxului (debitului) și diferențele de presiune (exprimate prin înălțimea coloanei de lichid în tuburile laterale), suprafața de secțiune a tubului, lungimea tubului, sînt exprimate într-o ecuație, în care a fost introdusă și o vîscozitate variabilă, care a luat numele lui Poiseuille:

$$F = \frac{(P_1 - P_2) \cdot \pi \cdot r^4}{8\eta \cdot L}$$

în care F = fluxul unui lichid; $P_1 - P_2$ = scădere a presiunii pe o anumită disanță; r^4 = relația fluxului cu secțiunea vasului, η (eta) = vîscozitate; L = lungimea tubului. Cum se vede, fluxul este cu atît mai mare cu cît pe anumită distanță (P_1—P_2) presiunea scade mai mult, relație care include și viteza, în acord cu efectul Bernoulli. Fluxul variază cu suprafața de secțiune ($\pi \cdot r^2$), nu însă proporțional cu r^2 ci cu r^4, în funcție de creșterea mare a vitezei odată cu raza, datorită scurgerii laminare a lichidelor prin vase. Variația fluxului cu r^4 rezultă din observația că dacă printr-un vas cu diametrul 1, fluxul este egal cu 1, într-un vas cu diametrul 1×2 este de 16, (2^4) și într-unul cu diametrul de 1×4 este de 256 ș.a.m.d. deci crește la puterea a 4-a (r^4). Fluxul este cu atît mai mic cu cît vîscozitatea este mai mare, deoarece fricțiunea devine mai mare.

Aplicare la sistemul vascular. Relațiile dintre presiune, suprafața de secțiune a vaselor, lungimea tubului și vîscozitate exprimate prin ecuația Poiseuille pot fi folosite pentru înțelegerea mai bună a circulației sîngelui în sistemul vascular al organismului. Ele sînt însă în mare măsură orientative, deoarece se referă la circulația unui lichid newtonian și nu la un lichid cu două faze, plasmă și elemente figurate cum este sîngele, în vase elastice și distensibile și nu în tuburi rigide. Înălțimea coloanei de apă din rezervor exprimă forța de ejecție a sîngelui în vase generată de contracția cardiacă, care, alături de rezistență contribuie la realizarea și reglarea presiunii sîngelui. Tubul orizontal poate fi comparat cu sistemul vascular iar înălțimea coloanei de lichid din tubii verticali cu presiunea sanguină.

Îngustarea unui segment din tubul orizontal este asemănătoare cu cea a patului vascular la nivelul arteriolelor, în care are loc cea mai mare pierdere de presiune datorită vitezei mari cu care circulă sîngele.

Dilatarea unui segment al tubului în care viteza lichidului este mai mică poate fi asemănată cu circulația sîngelui în patul capilar („lacul capilar"), unde viteza lui este de o mie de ori mai mică decît în aortă. Pierderea de presiune este din această cauză redusă.

STRUCTURA PEREȚILOR VASCULARI ȘI CIRCULAȚIA SÎNGELUI

Circulația sîngelui în vase este dependentă nu numai de factorii amintiți (presiune, calibru, viteză, vîscozitate) ci și de structura pereților vasculari, diferită de a unui vas rigid.

Sistemul vascular este format din artere mari, mijlocii, arteriole, capilare, venule, vene mici și mari. Arteriolele, capilarele și venulele formează microcirculația. Capilarele sînt vase de schimb între plasmă și lichidul interstițial. În structura vaselor intră fibre elastice distensibile, țesut muscular neted și endotelial. În sistemul vascular aceste țesuturi sînt reprezentate inegal. Aorta este mai bogată în fibre elastice. Arteriolele (vase cu diametrul sub 0,2 mm) au predominant țesut muscular neted, aflat într-o permanentă stare de tonus. Capilarele sînt formate exclusiv din țesut endotelial iar venele cu precădere din fibre distensibile. Aceste structuri diferite conferă circulației sîngelui din diferite segmente un caracter particular.

Bogăția *aortei* și *arterelor mari* în țesut elastic menține presiunea diastolică și transformă curentul discontinuu determinat de ejecție într-un curent continuu, amortizînd șocul ejecției. Sîngele este propulsat în aortă în mod intermitent, în decursul sistolei. Se produce în consecință în această fază o creștere a presiunii arteriale (presiunea maximă sau sistolică). În cursul diastolei, presiunea în aortă ar trebui să dispară. Este însă menținută și în diastolă datorită elasticității arterelor. Acestea se destind în sistolă și în diastolă revin la circumferința inițială.

Energia cumulată prin destinderea arterelor este eliberată în timpul diastolei și menține astfel presiunea diastolică (presiunea minimă). Deoarece circulația sîngelui este discontinuă, pentru aprecierea circulației în artere și arteriole se introduce și un *factor cinetic*, care nu este prevăzut în ecuația Poiseuille.

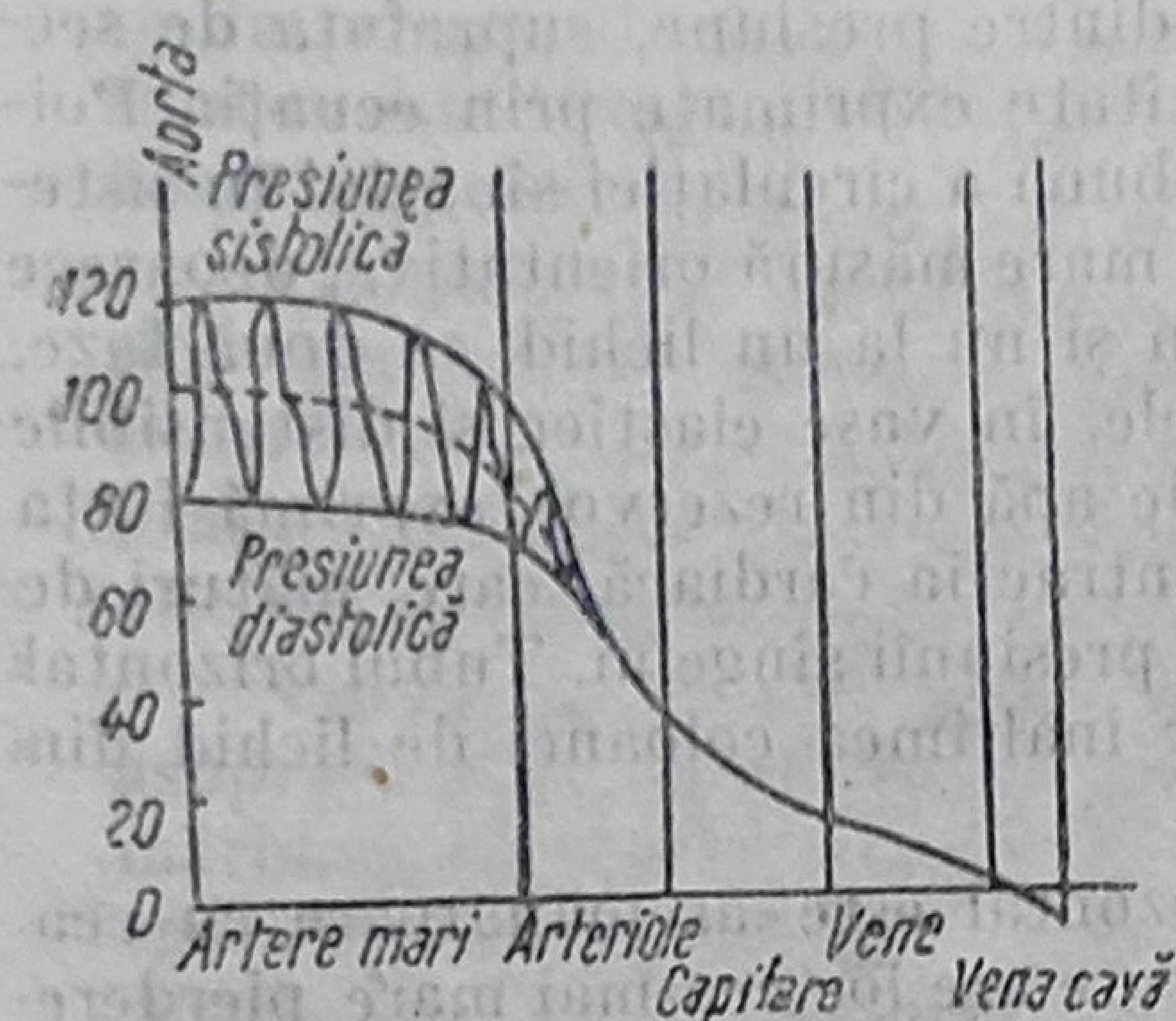


Fig. 2.92 — Oscilațiile pulsului scad treptat, dispărînd la nivel capilar (după Best și Taylor).

Datorită elasticității arterelor spre periferie oscilațiile între presiunea maximă și cea minimă devin din ce în ce mai mici. Sînt minime la nivelul arteriolelor. În capilare circulația devine din intermitentă continuă (fig. 2.92) și se păstrează astfel și în vene, cu excepția venelor mari, în care există un plus care reflectă contracțiile atriale.

Oscilații ale presiunii pot apărea și în teritoriul capilar printr-o arteriolodilatare puternică sau dacă există o mare diferență între presiunea maximă și cea minimă, ca de pildă în *insuficiența aortică*.

Arteriolele au puțin țesut elastic și distensibil și conțin o musculatură netedă bine dezvoltată. Diametrul arteriolelor este mic. Ele opun circulației o rezistență mai mare decît alte segmente vasculare. Această rezistență este reglată prin musculatura netedă, care este reactivă la diferiți stimuli umorali și nervoși. Arteriolele reglează pe această cale presiunea sîngelui în artere, dar și pe cea din capilare. Arteriolele sînt „robinete" ale tubului vascular. Diametrul mic al arteriolei susține presiunea arterială deoarece prin aceasta crește rezistența vasculară, conform importanței mari pe care o are raza în realizarea ei.

Rezistența vasculară

Vîscozitatea lichidului creează în circulație o rezistență. În vasele mici rezistența opusă fluxului este mai mare, datorită adeziunii lichidului de pereții vasculari. Pentru realizarea aceluiași flux este necesară deci o presiune mai mare. În același timp și fricțiunea este mai mare, ceea ce se exprimă printr-o pierdere mai mare de presiune pe o anumită lungime a tubului. Rezistența poate fi deci calculată din scăderea presiunii între două puncte ale unui tub (P_1, — P_2) cu care este proporțională și din valoarea fluxului care este cu atît mai mică cu cît rezistența este mai mare, rezultînd relația :

$$R = \frac{P_1 - P_2}{flux}$$

Pe baza relației $R = \frac{P_1 - P_2}{flux}$ rezistența poate fi apreciată pe segmente mai mari sau mai mici din sistemul vascular. Avînd în vedere ecuația

Poiseuille în care fluxul $= \frac{(P_1 - P_2) \cdot \pi \cdot r^4}{8\eta \cdot L}$, această relaţie devine:

$$R = \frac{P_1 - P_2}{\frac{(P_1 - P_2)\pi r^4}{8\eta \cdot L}} = \frac{8\eta \cdot L}{\pi r^4}$$

în care apare şi importanţa vîscozităţii. R este de o unitate cînd valoarea raportului = 1. Astfel rezistenţa din circulaţia mare este de

$$R = \frac{100}{100} = 1,$$

100 de la numărător fiind gradientul de scădere a presiunii $(P_1 - P_2)$ de la presiunea medie din aortă de 100 mmHg practic la zero în atriul drept, iar 100 de la numitor exprimă fluxul (debitul) circulator/sec. Printr-o secţiune la orice nivel, aortă, artere, capilare etc., în aceeaşi unitate de timp trece acelaşi debit de 100 ml/sec., cum rezultă din debitul sistolic pe minut de 6 000 împărţit la 60. Cea mai mare rezistenţă este întîmpinată la nivelul arteriolelor. Între circulaţia pulmonară, cu o presiune medie de 16 mm Hg şi atriul stîng, unde presiunea este de 0 mmHg, gradientul scăderii de presiune $(P_1 - P_2)$ va fi de 16 mmHg. Debitul este acelaşi, de 100 ml/sec, ca şi în circulaţia mare. Deci

$$R = \frac{16}{100} = 0,16$$

Rezistenţa este mai mică decît în circulaţia mare, deoarece arteriolele sînt mai slab dezvoltate şi capilarele alveolare au un diametru mai mare. Rezistenţa în circulaţia pulmonară poate creşte pînă la 1 cînd capilarele alveolare sînt, din diferite cauze, comprimate, ca în emfizem, şi scade prin capilarodilataţie, ca în timpul efortului fizic.

Din inversul rezistenţei $\frac{I(1)}{R}$ rezultă *conductanţa*, care exprimă capacitatea unui tub de a conduce un flux lichid.

Deşi diametrul este mic cantitatea de sînge ce trece prin totalitatea secţiunilor arteriolelor este însă aceeaşi ca în vasele mari. Presiunea scade mult pe acest traseu scurt deoarece viteza sîngelui se menţine relativ mare fiind obligat să străbată vase cu diametrul mic. În acestea rezistenţa este mare, deoarece sîngele este în contact cu o suprafaţă mare de peretele vascular, la nivelul căruia fricţiunea este maximă. Relaţia rezistenţei cu raza vasului şi importanţa mare a acestuia rezultă din ecuaţia

$$R = \frac{8\eta \cdot L}{\pi \cdot r^4}$$

De aici rezultă importanţa vasoconstricţiei şi vasodilataţiei arteriolare pentru reglarea presiunii arteriale. Vasoconstricţia arteriolară creşte rezistenţa şi în consecinţă şi presiunea în amonte şi o scade în aval, în capilare şi vene, datorită energiei cheltuite pentru a învinge rezistenţa.

Arteriolele pot fi comparate cu o ecluză, care fiind închisă, ridică nivelul apei în amonte şi îl scade în aval, cum rezultă şi din modelul fizic al sistemului de tuburi prezentat.

Cînd arteriolele sînt contractate presiunea arterială crește pentru a învinge rezistența prin stimularea pe căi reflexe a frecvenței și forței de contracție a miocardului, datorită modificării compoziției sîngelui, a hipoxiei și excesului de CO_2 și H^- satisfăcînd astfel nevoia de oxigen a țesuturilor, ce este un punct de referință al homeostaziei tensionale.

Presiunea critică de închidere a circulației. Fluxul sanguin crește cu presiunea din circulația sistemică, mai mult la valori mari ale presiunii. Sub cca 20 mmHg circulația încetează deoarece presiunea mică din capilare nu mai poate mobiliza elementele figurate și acestea se astupă. Arteriolele au un rol important în acest proces deoarece prin ele ajunge sîngele la capilare. Acest aspect rezultă din creșterea valorii presiunii critice de închidere după stimularea simpaticului și scăderea ei dacă acesta este inhibat.

Importanța vîscozității pentru hemodinamică. Spre deosebire de un lichid newtonian în vasele sanguine circulă sînge, ce este format din două componente, plasma și elementele figurate. Elementele figurate ale sîngelui sînt importante pentru vîscozitate. Ele sînt concentrate spre axul vascular deoarece peretele vascular are ca și globulele roșii o încărcare negativă. Această concentrare de globule roșii spre ax, creează o vîscozitate diferită chiar în același segment, mai mare spre centrul vasului.

Vîscozitatea sîngelui (de 4,74 la bărbați și de 4,40 la femei) se repercută asupra rezistenței întîmpinate de sînge în sistemul vascular conform ponderei pe care o are în formula rezistenței. Creșterea vîscozității mărește rezistența în special în vasele mici cu o viteză de circulație mare, în arteriole, deoarece diametrul lor este mic și frecarea este consecutiv mai mare, aspect de asemenea cuprins în formula rezistenței. Deoarece la vîscozitate contribuie elementele figurate al sîngelui, aceasta variază în funcție de valoarea hematocritului. Este mai mare în policitemie, în care există o tendință la hipertensiune din cauza vîscozității din arteriole ce crește. Este într-o măsură anumită manifestată în sens opus și în anemii, cînd rezistența scade. Hipotensiunea ce ar rezulta este însă compensată de reflexele presoare generate de hipoxie. Vîscozitatea mică din anemii predispune la apariția unor sufluri cardiace (sufluri anemice), valoarea critică a numărului Reynolds fiind realizată mai repede.

Deoarece globulele roșii se aglomerează în axul vaselor, vîscozitatea sîngelui ce vine în contact cu pereții lor este mai mică, aspect ce se repercută pe fluxul sanguin, care este astfel facilitat, la nivelul contactului cu pereții vasculari. Din aceeași cauză ramificațiile vasculare colaterale, în special cele perpendiculare, au sînge „smîntînit", ce este mai puțin vîscos, datorită globulelor roșii mai rare în vecinătatea pereților vasculari de unde acestea pleacă.

Circulația laminară și turbulentă

Adeziunea internă a unui lichid, exprimată prin vîscozitate, determină în vase o circulație laminară. Aceasta constă dintr-o circulație în straturi concentrice cu viteze diferite. Cea mai mică viteză este realizată la nivelul de contact dintre pereții vaselor și moleculele lichidului. Există chiar și molecule imobile ce aderă de vas. Stratul următor lunecă pe acest prim strat ș.a.m.d., astfel incît viteza cea mai mare este realizată în axul vasului. Viteza în vas apare sub un profil de parabolă. Din aceasta rezultă și faptul că la aceeași presiune într-un vas cu diametrul mai mare și viteza de scurgere devine mai

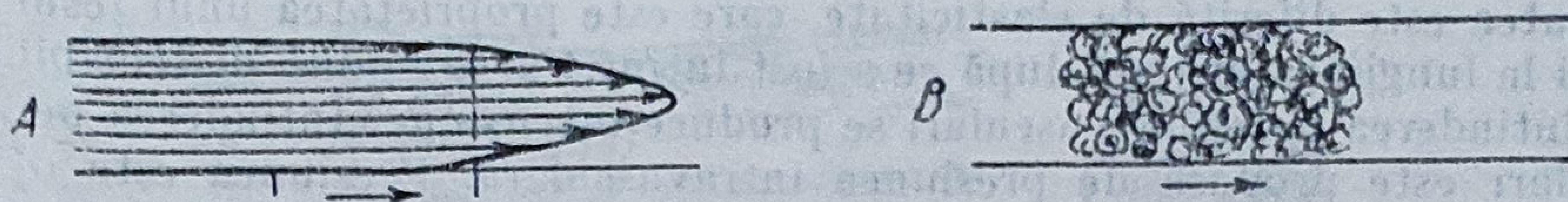


Fig. 2.93 — Formarea turbulențelor (după Starling și Evans) A — curent laminar ; B — turbulență.

mare, aspect ce se reflectă în ecuația Poiseuille, în care, cum s-a arătat fluxul crește cu r^4 și nu cu r^2.

Dacă produsul dintre viteză, densitate și diametrul tubului cresc peste o limită sau dacă vîscozitatea scade fluxul laminar se transformă în turbulențe, adică circulația are loc în vîrtejuri. Aceste relații dintre densitate, secțiune, viteză și vîscozitate se exprimă prin numărul Reynolds după formula :

$$Re = \frac{\rho \cdot DV}{\eta}$$

în care Re = numărul Reynolds, ρ (rho) = densitatea, D = diametrul, V = viteza, η (eta) = vîscozitatea. Dacă acest număr depășește o valoare critică fluxul laminar se transformă în turbulent (fig. 2.93).

În vasele mari, artere și arteriole, ca și la trecerea sîngelui prin orificiile cordului, în condiții normale circulația este laminară. Turbulențe pot apare în sistemul vascular cînd este depășită cifra critică exprimată prin ecuația amintită. Re are în patul vascular valori diferite. Valoarea critică pentru Re, adică cea la care apar turbulențe, este apreciată cu aproximație. În aortă este astfel de cca 4 000, în arterele mai mici de cca 2 000. Turbulențe apar în sistemul vascular în anumite circumstanțe. Ele se traduc acustic prin murmure sau sufluri. Prezența unor turbulențe pe segmente vasculare pot fi identificate și prin scăderea bruscă a presiunii distale față de sediul turbulenței, deoarece ele consumă mai multă energie potențială, care, cum s-a arătat, este exprimată prin presiune. Turbulențe pot fi produse și la nivelul unor orificii strîmtate, ca cele atrio-ventriculare sau sigmoide, cînd valoarea critică pentru Re este mai repede realizată datorită vitezei crescute a circulației. Re-ul critic poate fi realizat și în anemii, cînd apar sufluri cardiace (sufluri anemice) datorită scăderii vîscozității sîngelui. Sufluri se produc datorită creșterii vitezei și în arterele comprimate, efect folosit pentru determinarea tensiunii arteriale. Zgomotele Korotkov, ce se produc prin comprimarea arterelor, efect pe care se bazează metoda ascultatorie de determinare a tensiunii arteriale, sînt datorate tot turbulențelor.

Capacitanța vasculară

Capacitanța (complianța) exprimă volumul de sînge ce poate fi acumulat într-un teritoriu vascular. Ea rezultă din produsul dintre distensibilitate și volum :

Capacitanță = distensibilitatea × volum.

Distensibilitatea este proprietatea unui țesut de a se alungi dacă de-a lungul lui se exercită o forță. Distensibilitatea vasculară este proprietatea pereților vasculari de a se întinde în urma unei forțe exercitate de-a lungul ei. Disten-

sibilitatea este diferită de elasticitate, care este proprietatea unui țesut de a reveni la lungimea inițială după ce a fost întins. Ea se opune distensibilității. Prin întinderea pereților vasculari se produce o tensiune. Întinderea pereților vasculari este produsă de presiunea intravasculară. Presiunea este o forță exercitată pe o suprafață. Presiunea intravasculară crește circumferința vasculară. La o presiune mai mare tensiunea (tensiune= forța exercitată pe lungime) pereților vasculari este mai mare. Crește și volumul vaselor. Relațiile dintre tensiune, rază și presiune sînt exprimate prin legea Laplace:

$$T = R \times P$$

Aceasta poate fi aplicată și la vase, ținînd însă cont de particularitățile lor structurale, de elasticitate și distensibilitate. Tensiunea pereților vasului crește la aceeași presiune în funcție de rază. Cu cît raza este mai mare tensiunea produsă de aceeași presiune este mai mare. Aceste relații se aplică în special la vene, care au distensibilitate mare și în consecință la aceeași presiune se dilată mai mult.

Datorită distensibilității mari venele au o capacitanță mai mare decît arterele iar tensiunea pereților venoși crește mai mult, în funcție de volumul mai mare la aceeași presiune. Prin capacitanța lor marele vene înmagazinează 75—80% din volumul sîngelui circulant. Prin întinderea țesutului conjunctiv, ca și a celui elastic, intervine însă un moment în care o mărime a conținutului nu mai este posibilă și vasele devin mai rigide.

Venele sînt de 6—10 ori mai distensibile decît arterele, adică la aceeași presiune a sîngelui volumul lor se mărește de 6—10 ori mai mult. Capacitanța venelor, exprimată prin produsul dintre distensibilitate și volum, este de cca 24 ori mai mare decît a arterelor sistemice.

Distensibilitatea mare a venelor favorizează apariția varicelor, ce sînt dilatații patologice permanente ale venelor datorită cercului vicios creat de creșterea tensiunii : forța cu care sînt întinse crește odată cu dilatarea lor și la un moment dat pereții cedează, dilatîndu-se. Prin același mecanism (dilatare patologică) se explică și pericolul de spargere care îl prezintă un anevrism apărut în vasele mari, de exemplu, cel aortic. Tensiunea mare în acest caz se explică prin presiunea mare a sîngelui la acest nivel.

Metoda de determinare a vitezei de circulație a sîngelui

Pentru determinarea vitezei de circulație în vasele mari se folosesc o multitudine de metode, sîngerînde sau nesîngerînde. Cele sîngerînde, ca cea propusă de Ludwig cu ajutorul unui contor, ce folosește două rezervoare care se rotesc fiind introduse de-a lungul unui vas. Se poate calcula cantitatea de sînge care îl străbate într-un anumit interval de timp. Viteza rezultă introducînd în calcul diametrul vasului. Astăzi există flowmetre (flow=flux) mai perfecționate. Pentru determinarea fluxului fără afectarea integrității vasculare se folosesc termostromuhrul Rein, flowmetrul electromagnetic și ultrasonic ș.a. Cu alte metode se poate măsura timpul de circulație.

Termostromuhrul Rein. Sîngele dintr-un vas sanguin izolat este încălzit cu ajutorul unui curent de înaltă frecvență. Viteza circulației sîngelui rezultă din diferența de temperatură dintre sîngele aferent și eferent al teritoriului încălzit, determinată cu un sistem de termocupluri (fig. 2.94). Cu cît este mai

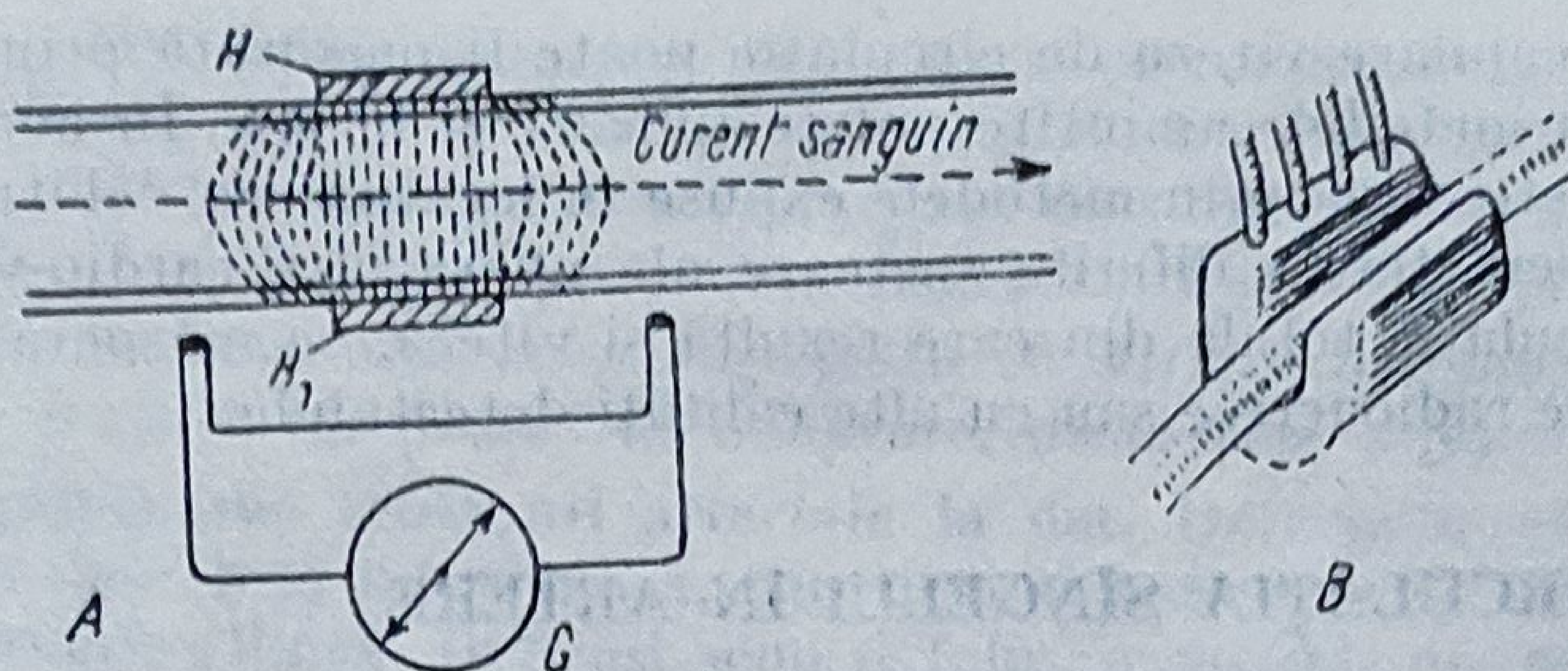


Fig. 2.94 — Termostromuhrul Rein (Herrick și colab.) A, H și H_1 — electrozi ; G — galvanometru ; B — poziția aparatului pe vas.

mare viteza, cu atît este mai mică diferența de temperatură. Mai nou sînt disponibile aparate electronice mai exacte și mai simplu de mînuit.

Flowmetrul electromagnetic. Se bazează pe principiul generării de forță electromagnetică (voltaj) într-o sîrmă ce se deplasează rapid între doi poli magnetici, la fel cum se produce electricitate într-un generator. Cu cît deplasarea este mai rapidă cu atît curentul este mai mare. Un curent electric se produce și dacă sîngele dintr-un vas se mișcă într-un cîmp magnetic. Practic între polii N și S ai unui magnet puternic se plasează un vas sanguin, astfel încît sîngele să curgă perpendicular pe liniile de forță ale cîmpului magnetic dintre cei doi poli. Curentul produs se culege cu ajutorul a doi electrozi plasați pe vas și este măsurat cu ajutorul unui voltmetru. Curentul va fi cu atît mai intens cu cît sîngele circulă mai rapid.

Flowmetrul ultrasonic. Se bazează pe principiul măsurării diferenței de frecvență între ultrasunetele emise și cele reflectate de un corp care se îndepărtează. Scăderea frecvenței undelor sonore în funcție de viteza deplasării se numește efectul Doppler.

Acest efect poate fi exemplificat prin diferența înălțimii șueratului unei locomotive dintre momentul în care se apropie și cel care se îndepărtează. Din această diferență se poate calcula viteza cu care ea se deplasează.

Practic se procedează plasînd pe un vas sanguin un *cristal piezoelectric* foarte mic care este activat astfel încît să producă ultrasunete cu frecvență de ordin de milioane de Hz. Acestea sînt proiectate în coloana de sînge care se îndepărtează. Aceste ultrasunete se reflectă în globulele roșii și sînt captate de cristalul piezoelectric. Un aparat prelucrează diferența de frecvență dintre sunetele proiectate și cele reflectate (fig. 2.95). Diferența este proporțională cu viteza cu care se deplasează globulele roșii. Cu ajutorul acestui aparat se pot construi curbele de deplasare laminară din vasele mici.

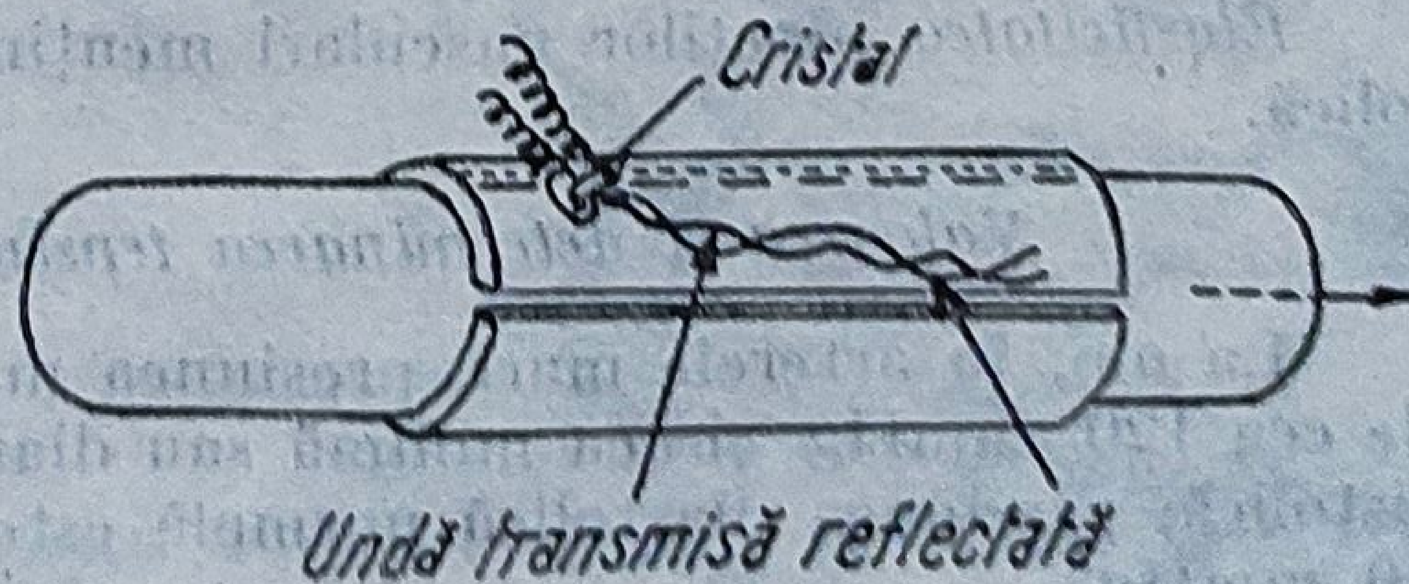


Fig. 2.95 — Flowmetru ultrasonic Döppler (după Guyton, 1981).

În unele capilare viteza de circulație poate fi măsurată prin vizualizare. Unele din metodele amintite pot fi aplicate și la om. În aortă viteza de circulație se determină prin metodele expuse în legătură cu debitul circulator. Timpul de circulație în diferite sectoare ale aparatului cardio-vascular sau timpul de circulație totală din care rezultă și viteza, se măsoară cu ajutorul unor substanțe radioactive sau cu alte calități detectabile.

CIRCULAȚIA SÎNGELUI ÎN ARTERE

PRESIUNEA SÎNGELUI ÎN ARTERE ȘI TENSIUNEA ARTERIALĂ

Sîngele circulă în artere sub o anumită presiune, care se transmite și asupra pereților arteriali, determinînd tensiunea arterială.

Existența presiunii sîngelui în artere a fost demonstrată de Halles (1733), care a introdus unui cal, în artera femurală, o canulă conectată cu un tub vertical de sticlă, constatînd că sîngele se ridică la o înălțime de 8—9 picioare (1 picior = cca 30 cm). Poiseuille a studiat presiunea sîngelui în artere cu un sistem manometric la care Ludwig a adăugat un flotor și o peniță de înregistrare. În scop clinic, tensiunea arterială se măsoară în mod curent prin metode nesîngerînde.

Factorii care determină presiunea sîngelui în artere. Presiunea sîngelui în artere este determinată de debitul cardiac, de rezistența periferică, vîscozitatea sîngelui, cantitatea de sînge și de elasticitatea pereților vasculari.

Debitul cardiac este produsul dintre frecvență și volumul-bătaie, factori permanent supuși, îndeosebi primul, influenței nervoase.

Rezistența periferică cea mai mare se întîlnește la nivelul arteriolelor. Vasodilatația arteriolară scade rezistența periferică, în consecință și presiunea arterială, iar vasoconstricția o crește, pentru că împiedică deplasarea sîngelui spre sistemul capilar și venos. Vasomotricitatea arterială este influențată de factori nervoși și umorali. Din acest punct de vedere, cel mai important teritoriu arteriolar este cel *splanhnic* (abdominal). Excitarea splanhnicului provoacă — prin vasoconstricție — creșterea presiunii arteriale, iar secționarea, scăderea și chiar prăbușirea ei.

Debitul cardiac și rezistența periferică constituie principalii factori prin care presiunea sîngelui din artere este continuu adaptată de stimulii nervoși și menținută la valori normale.

Volemia influențează presiunea arterială, așa cum rezultă din scăderea ei după hemoragii și creșterea ei după transfuzii masive.

Vîscozitatea crescută împiedică deplasarea sîngelui prin lumenul îngust al arteriolelor, reține o cantitate mai mare de sînge în artere și, în consecință, crește presiunea arterială. Scăderea vîscozității are efect invers.

Elasticitatea pereților vasculari menține, cum s-a văzut, presiunea diastolică.

Valoarea și determinarea tensiunii arteriale

La om, în arterele mari, presiunea maximă sau sistolică a sîngelui este de cca 120 mmHg și cea minimă sau diastolică de 70 mmHg. Față de cea sistolică, presiunea diastolică normală este egală cu jumătatea acesteia plus 10 mmHg.

Diferența dintre tensiunea maximă și cea minimă se numește tensiune *diferențială* sau a *pulsului*. Presiunea *medie* are o valoare mai mică decît media aritmetică dintre presiunea sistolică și cea diastolică, pentru că se menține mai mult la nivel minim decît maxim, așa cum rezultă și din aspectul sfigmogramei.

Valoarea tensiunii arteriale crește cu vîrsta, fenomen care este într-o anumită măsură un proces de adaptare, desfășurat paralel cu ateroscleroza.

Determinarea tensiunii arteriale la om. Determinarea tensiunii arteriale are o deosebită importanță, constituind una din cele mai curente metode de investigare clinică. În acest scop se folosesc metode nesîngerînde, indirecte, cu o aparatură simplă și ușor de manevrat. Există trei metode nesîngerînde de măsurare a tensiunii arteriale : palpatorie, ascultatorie (fig. 2.96) și oscilometrică.

Metoda palpatorie. Pentru determinarea tensiunii arteriale prin metoda palpatorie se folosește sfigmomanometrul Riva-Rocci, alcătuit dintr-un manșon conectat cu un manometru și o pară de cauciuc cu funcție de pompă. În manșonul care înconjoară brațul se pompează aer la o presiune inițială mai mare decît valoarea presupusă a tensiunii. Presiunea sub care se găsește aerul se citește cu ajutorul manometrului. Aerul este apoi eliminat treptat din manșon cu ajutorul unui dispozitiv (șurub) pînă în momentul în care la nivelul arterei radiale — se palpează prima pulsație.

Momentul apariției pulsațiilor indică — mai mult sau mai puțin exact — tensiunea maximă. În realitate, valoarea astfel determinată este superioară tensiunii normale, pentru că, la presiunea laterală se adaugă forța presiunii longitudinale a sîngelui circulant și cea necesară pentru a comprima peretele vascular, care, deși elastic, opune o anumită rezistență, ca și țesuturile din jur.

Metoda palpatorie prezintă dezavantajul că ne indică exclusiv presiunea maximă.

Metoda ascultatorie. Principiul de determinare a tensiunii maxime și minime a fost descoperită de Korotkov (1905), care a descris zgomotele provocate de comprimarea arterelor (zgomotele *Korotkov*). Ele sînt produse de turbulențele sîngelui, care la rîndul lor produc vibrații ale pereților arteriali, traduse stetoscopic prin apariția unui suflu. Determinarea tensiunii arteriale, cu această metodă este în rest asemănătoare celei palpatorii ; se introduce în manșon o cantitate de aer sub o presiune presupusă peste valoarea celei

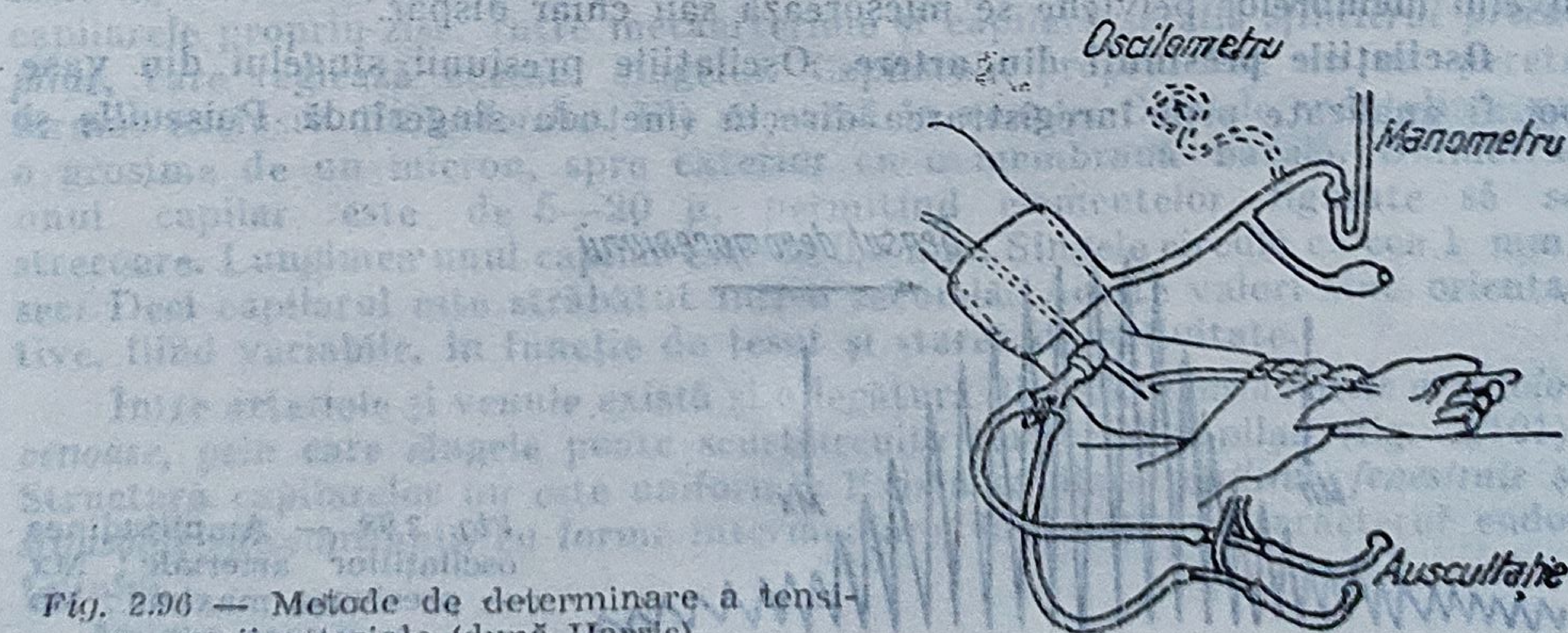


Fig. 2.96 — Metode de determinare a tensiunii arteriale (după Harris).

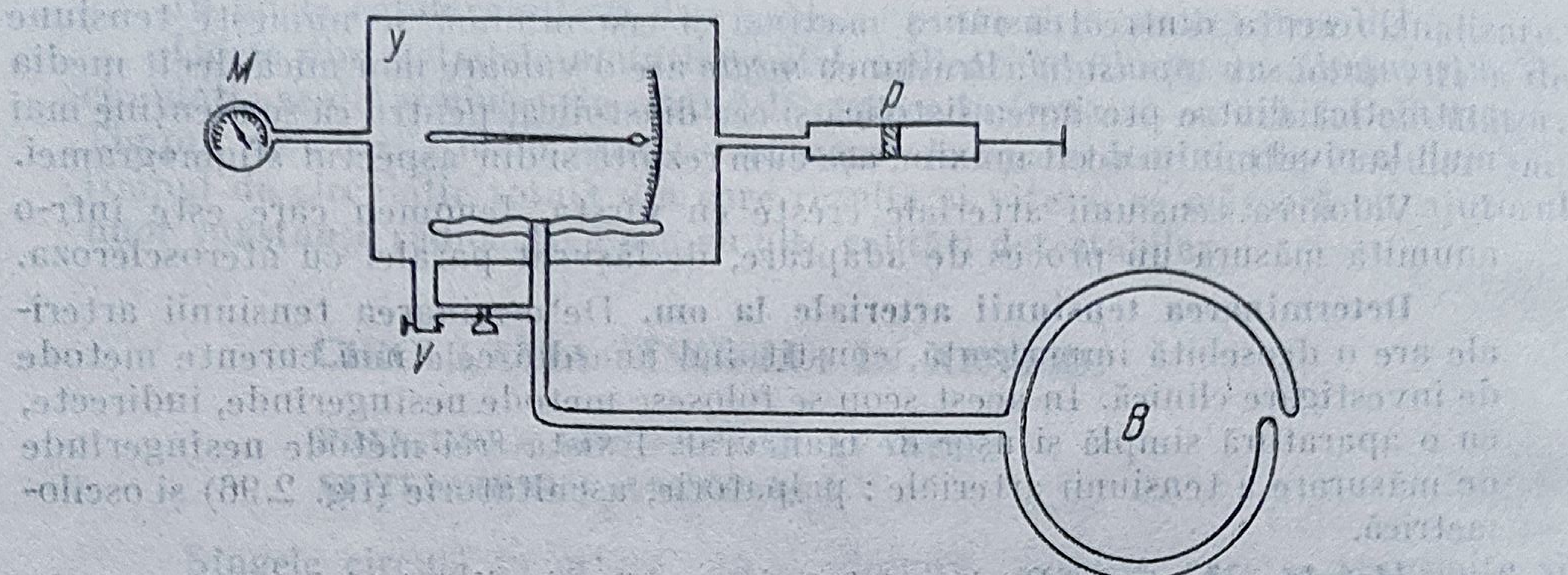


Fig. 2.97 — Oscilometrul Pachon (Houssay și colab.) : M — manometru ; B — manșon ; P — pompă ; V — robinet.

maxime și apoi se decomprimă. În momentul în care presiunea din manșon este egală cu cea maximă, se percepe un suflu discontinuu. Se continuă decomprimarea pînă la dispariția suflului, moment care indică *tensiune maximă*.

Metoda oscilometrică. Folosește oscilatorul Pachon (fig. 2.97). Se procedează inițial ca prin metodele anterioare. La o presiune superioară tensiunii arteriale maxime, pe cadran se disting oscilații mici, denumite *supramaximale*, provocate de izbirea laterală a coloanei de sînge în manșon, care pot fi suprimate utilizînd două manșoane. Prin decompresiune apar la un moment dat, brusc, oscilații mari, cu caracter ascendent, care scad, pentru a fi înlocuite de oscilații mici, numite *inframinimale*.

Apariția oscilațiilor ample indică tensiunea maximă. Amplitudinea lor maximă corespunde cu tensiunea medie, iar momentul dispariției lor, cu tensiunea minimă (fig. 2.98). Avantajul metodei oscilometrice constă în posibilitatea de a determina tensiunea medie.

Metoda oscilometrică se folosește pentru explorarea circulației arteriale. În anumite afecțiuni (trombangeită obliterantă sau boala Buerger), caracterizate printr-o deficiență a circulației periferice, oscilațiile arteriale de la nivelul membrelor pelviene se micșorează sau chiar dispar.

Oscilațiile presiunii din artere. Oscilațiile presiunii sîngelui din vase pot fi analizate prin înregistrarea directă (metoda sîngerîndă Poiseuille și

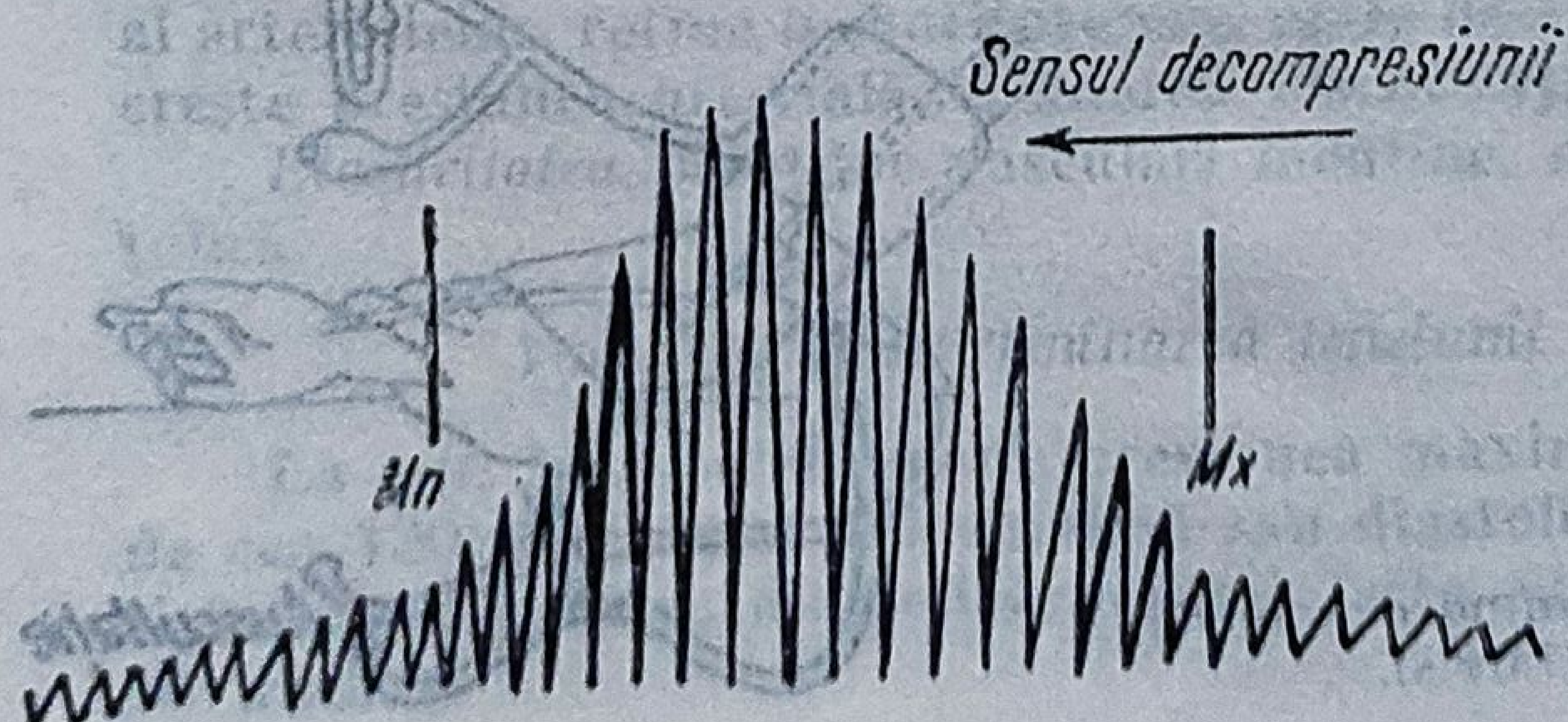


Fig. 2.98 — Amplitudinea oscilațiilor arteriale ; Mx — presiunea maximă ; Mn — presiunea minimă.

Ludwig) sau prin metoda pletismografică nesîngerîndă. S-au descris mai multe tipuri de oscilaţii (fig. 2.99).

Activitatea ciclică a inimii produce oscilaţiile pulsului sau de ordinul I. Ele sînt purtate în spate de oscilaţiile respiratorii (de ordinul al II-lea), determinate de respiraţie care se datoresc mai multor mecanisme: între respiraţie şi circulaţie există o interdependenţă centrală, realizată de influenţa centrilor bulbari respiratori asupra celor vasomotori, situaţi în vecinătate; distensia toracică din inspiraţie creşte, afluxul spre ventriculul stîng prin aspiraţia toracică, astfel că este eliminată spre periferie o mai mare cantitate de sînge, care produce un efect presor; prin acelaşi aflux crescut, distensia venelor mari provoacă, prin refluxul Bainbridge, un efect presor. Contribuţia în parte a fiecăruia din aceşti factori este greu de apreciat. Însumarea lor măreşte presiunea sîngelui la sfîrşitul inspiraţiei. Prin respiraţii profunde, oscilaţiile respiratorii ale presiunii sîngelui din artere pot ajunge la 20 mmHg.

Oscilaţiile presiunii se datoresc modificărilor vasomotorii şi ale frecvenţei cardiace (fig. 2.100).

Oscilaţiile presiunii arteriale sînt în parte *expresia mecanismelor de feed-back nestabilizate* iniţiate de stimularea preso- şi chemoreceptorilor.

Există şi oscilaţii produse prin alte influenţe centrale, ca oscilaţiile Traube-Hering sau Mayer, la care ciclul durează mai mult.

CIRCULAŢIA SÎNGELUI ÎN CAPILARE (MICROCIRCULAŢIA DE SCHIMB)

Prin capilare are loc schimbul de substanţe (nutrimente, deşeuri metabolice, electroliţi şi gaze, CO_2 şi O_2) cu lichidul interstiţial şi în continuare, cu ţesuturile. Capilarele constituie astfel *raţiunea de existenţă a întregului aparat cardio-vascular*.

Capilarele fac parte din *microcirculaţie*. Aceasta este formată din arteriole, capilare şi venule. Capilarele sînt importante pentru schimbul de substanţe. Ele constituie *microcirculaţia de schimb*.

Structura sistemului capilar. O structură tipică a fost stabilită de Chambers şi Zweifach, care le-au studiat în mezenterul şi epiploonul de cîine şi mezoapendixul de şobolan. Notăm totuşi că ele prezintă o mare variabilitate de la un ţesut la altul şi de la o specie la alta. Din arteriole pornesc vase denumite *metaarteriole*, care mai păstrează un înveliş muscular. Din ele se desfac capilarele propriu-zise. Între metaarteriole şi capilare se află *sfincterul precapilar*, care reglează accesul sîngelui. Capilarele propriu-zise au un perete format exclusiv din *endoteliu*. Ele se varsă în venule. Celulele endoteliale au o grosime de un micron, spre exterior cu o membrană bazală. Diametrul unui capilar este de 5—20 μ, permiţînd elementelor figurate să se strecoare. Lungimea unui capilar este de 0,5 mm. Sîngele circulă cu cca 1 mm/sec. Deci capilarul este străbătut într-o secundă. Aceste valori sînt orientative, fiind variabile, în funcţie de ţesut şi starea de activitate.

Între arteriole şi venule există şi o legătură directă, *anastamozele arteriolo-venoase*, prin care sîngele poate scurtcircuita teritoriul capilar (fig. 2.101). Structura capilarelor nu este uniformă. Există capilare *continui*, *fenestrate* şi *sinusoide* (discontinui), cu forme intermediare, în funcţie de caracterul endoteliului.

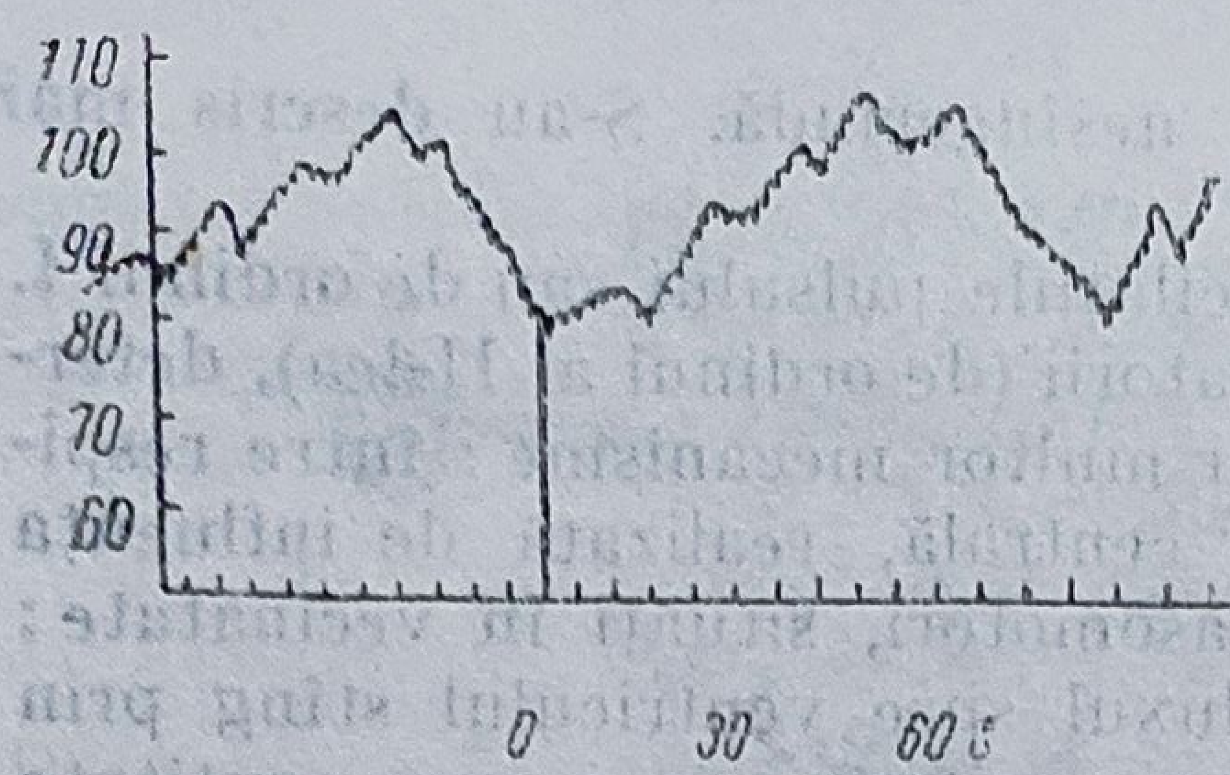
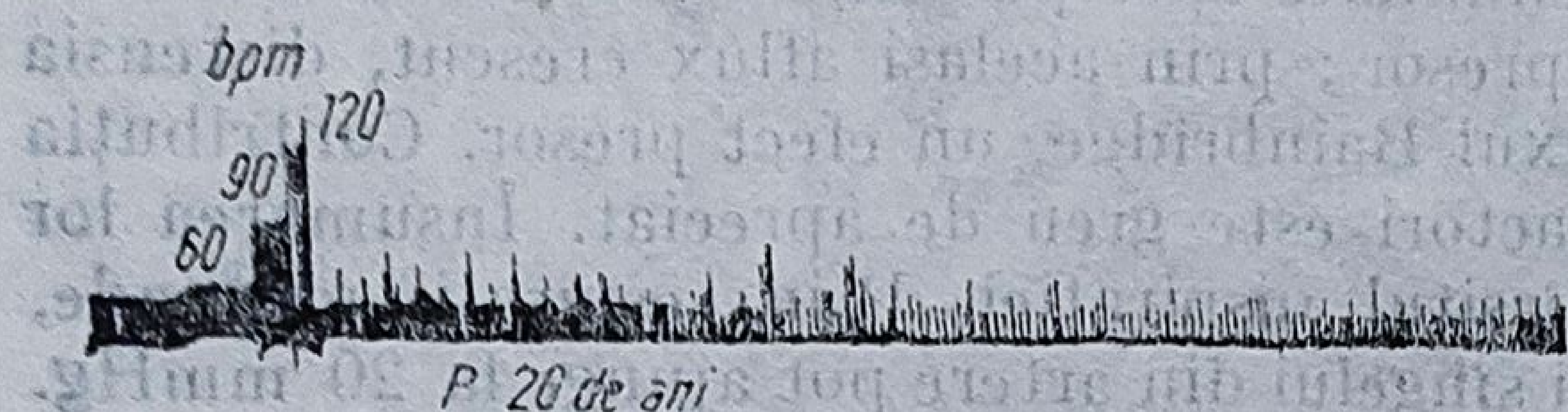
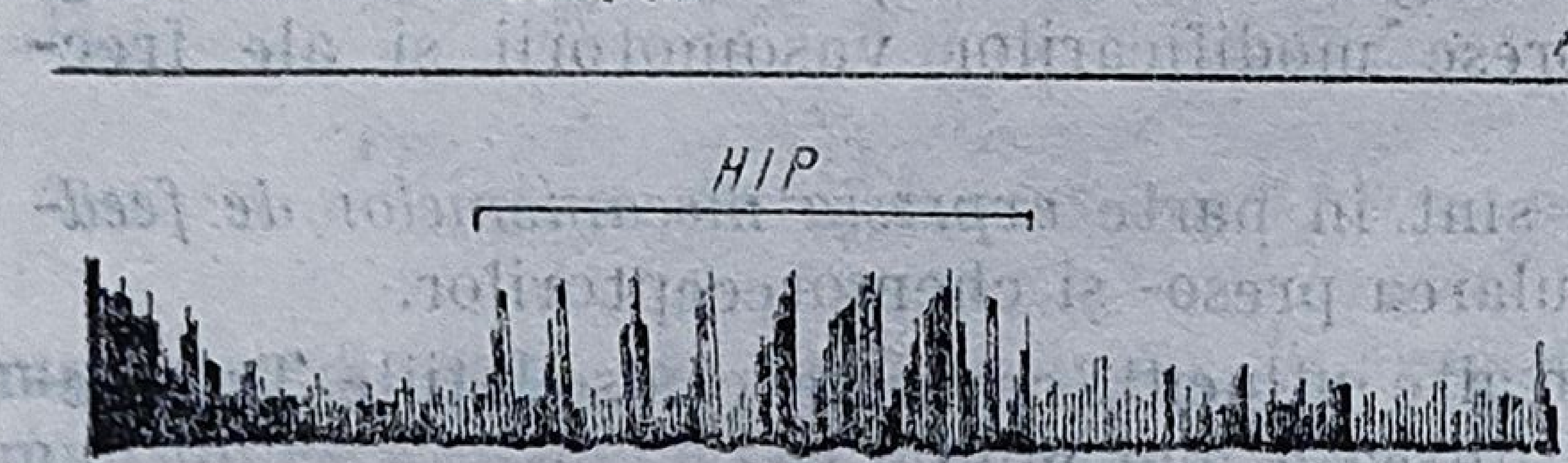
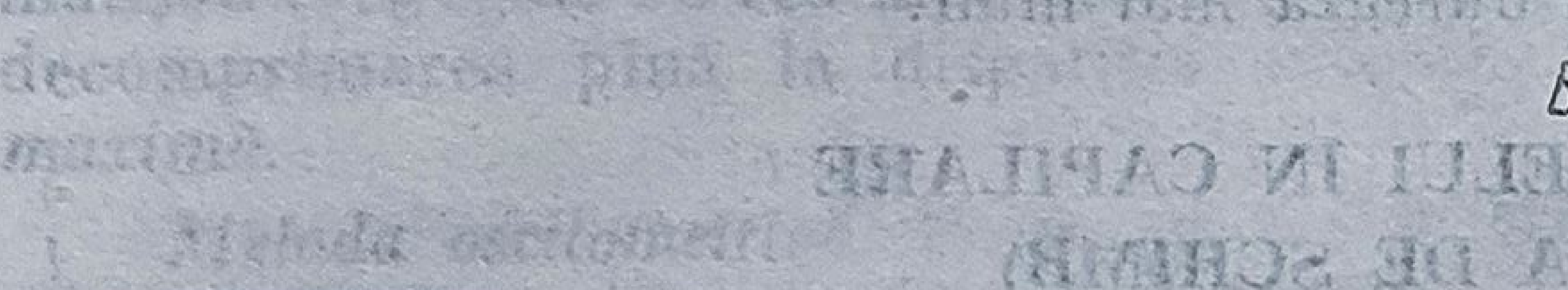
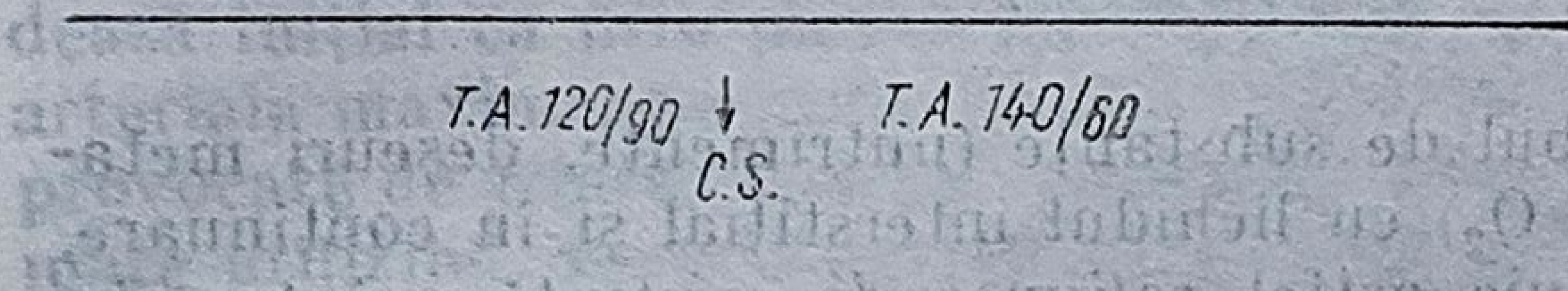


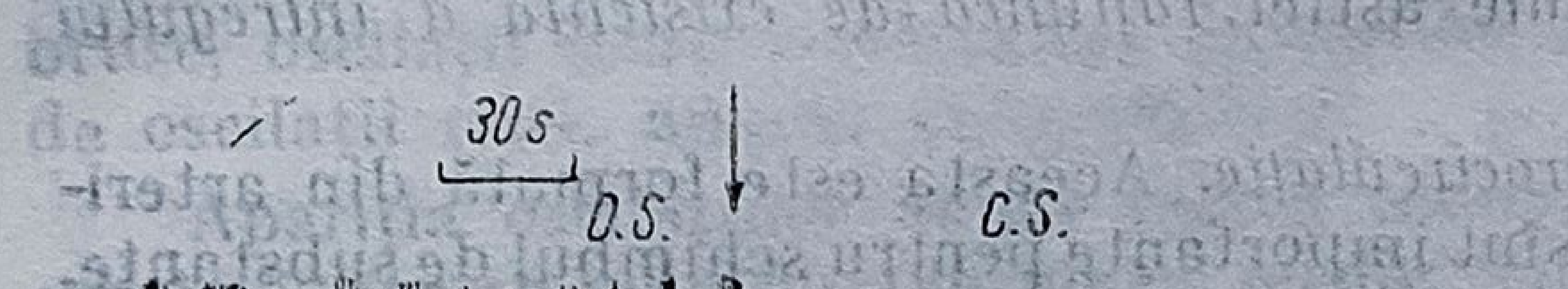
Fig. 2.99 — Oscilații ale presiunii sîngelui.

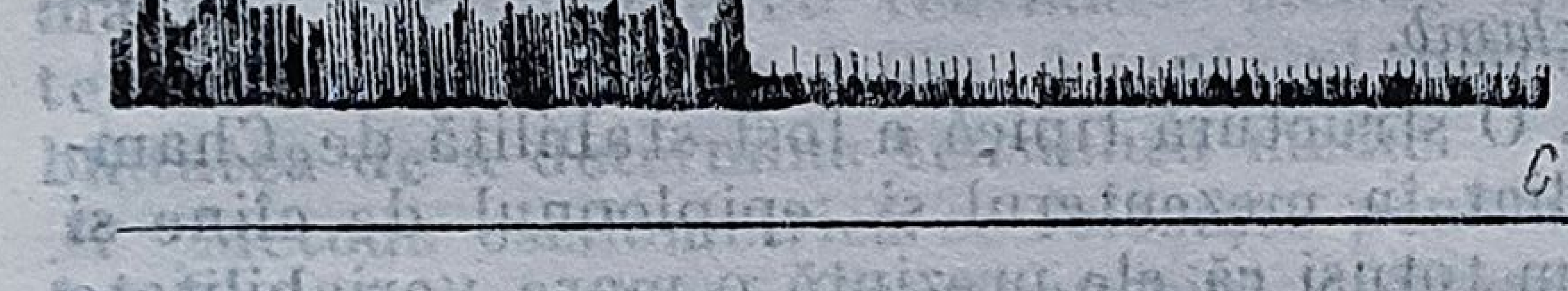


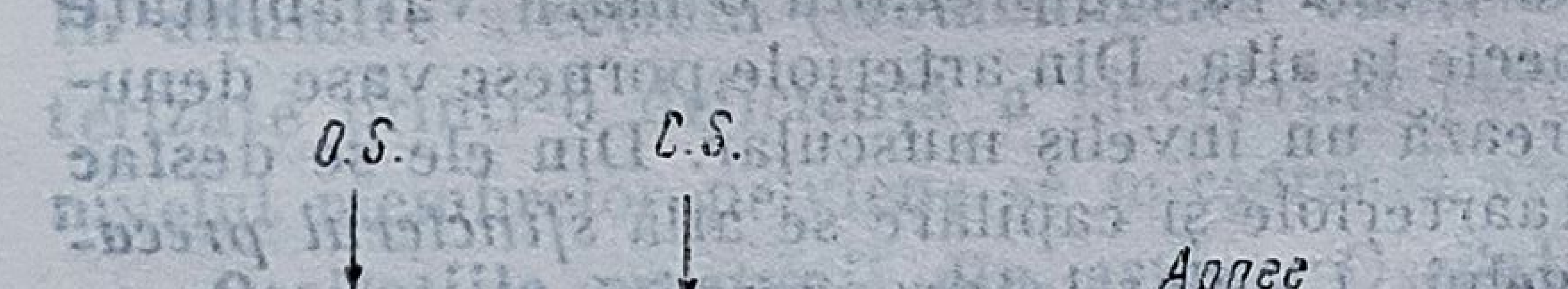












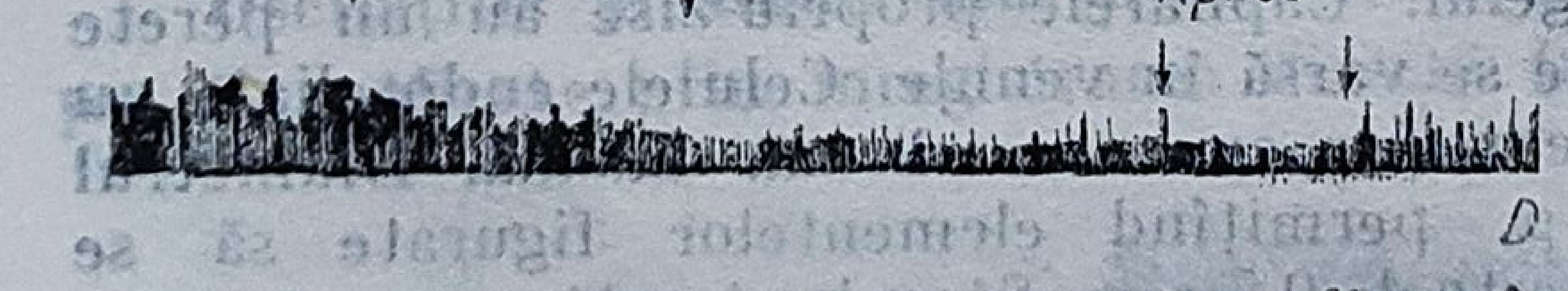


Fig. 2.100 — Oscilațiile frecvenței cardiace în funcție de respirație și modificări produse de trecerea din orto- în clinostatism. Cardiotahogramă ; subiect de 20 ani. A — aritmie respiratorie în clinostatism ; B — amplificarea oscilațiilor respiratorii ale frecvenței în hiperpnee ; C — trecerea din orto- (OS) în clinostatism (CS) scade frecvența cardiacă ; D — trecerea treptată din OS în CS ; în apnee (între ultimele două săgeți) oscilațiile respiratorii dispar.

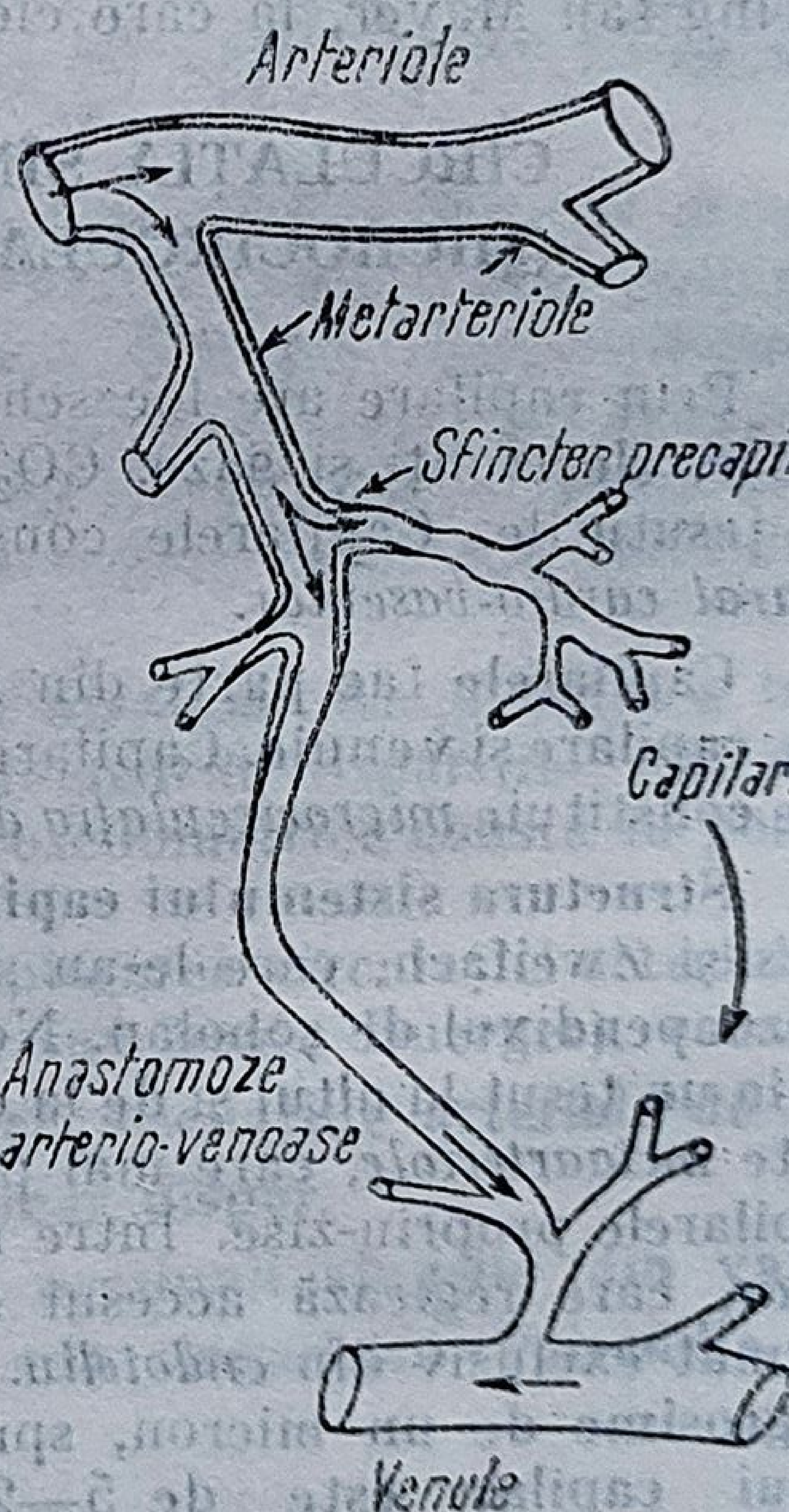


Fig. 2.101 — Circulația capilară (Chambers și Zweifach, 1944).

Capilarele sînt în raport intim cu țesutul pe care îl irigă. În jurul lor se află un înveliș de celule conjunctive, denumite *pericite.* Distanța maximă dintre capilare și celule este de 20—30 μm.

Schimburile dintre spațiul interstițial și patul capilar sînt favorizate deoarece capilarele sînt foarte subțiri și au o extrem de mare suprafață totală (cca 6 200 m²).

Circulația capilară nu are un caracter laminar, întrucît la acest nivel nu se disting straturi concentrice de deplasare a sîngelui cu viteze diferite.

Motricitatea capilară. Țesutul activ prezintă un număr mult mai mare de capilare deschise decît cel în repaus. Pe milimetrul cub de țesut muscular se găsesc în repaus 300 de capilare deschise și 3 000 în activitate.

Miocardul prezintă 5 700 de capilare pe milimetru cub, număr mare explicabil prin funcționarea lui neîntreruptă. Capilarele prezintă o ritmicitate de contracții spontane cu o frecvență de 6—13 minut. Ele sînt mai mult închise.

Circulația capilară depinde de afluxul arteriolar și de motricitate capilară proprie, realizată prin metaarteriole, sfincterul precapilar și prin pericite, care conțin elemente contractile. Fluxul capilar depinde pasiv de afluxul arteriolar. Este importantă și contractilitatea venulelor.

Autoreglarea fluxului capilar. Un aflux tisular sanguin crescut, ca în hipervolemie, produce printr-un *feedback* negativ vasoconstricție arteriolară în amonte, apărînd țesuturile de invazie de lichid. În acest mecanism autoreglator s-a acordat, cel puțin în anumite teritorii. o importanță specială sistemului renină (izorenină)-angiotensină.

Anastomozele arteriolo-venoase servesc termoreglarea. Motricitatea lor este reglată cu preponderență pe cale nervoasă. *Venulele* au o musculatură netedă puțin dezvoltată, dar contracția lor este eficientă din cauza presiunii mici care li se opune. Contracția sub impuls nervos (fig. 2.102) crește rezistența și consecutiv și presiunea în capilare. În afară de impulsurile nervoase capilarele sînt influențate de factori umorali, aceiași care influențează și alte segmente vasculare.

TRANSFERUL SUBSTANȚELOR PRIN ENDOTELIUL CAPILAR

Schimburile dintre capilare și lichidul interstițial sînt determinate de presiunea hidrostatică și coloid-osmotică, de dimensiunile substanțelor transferate și de proprietățile morfo-funcționale ale endoteliului capilar.

Presiunea hidrostatică și coloid-osmotică. Acestea au valori diferite la capătul arteriolar și cel venos al capilarului ceea ce determină o deplasare între spațiul interstițial la primul nivel și spre patul capilar la al doilea. La capătul

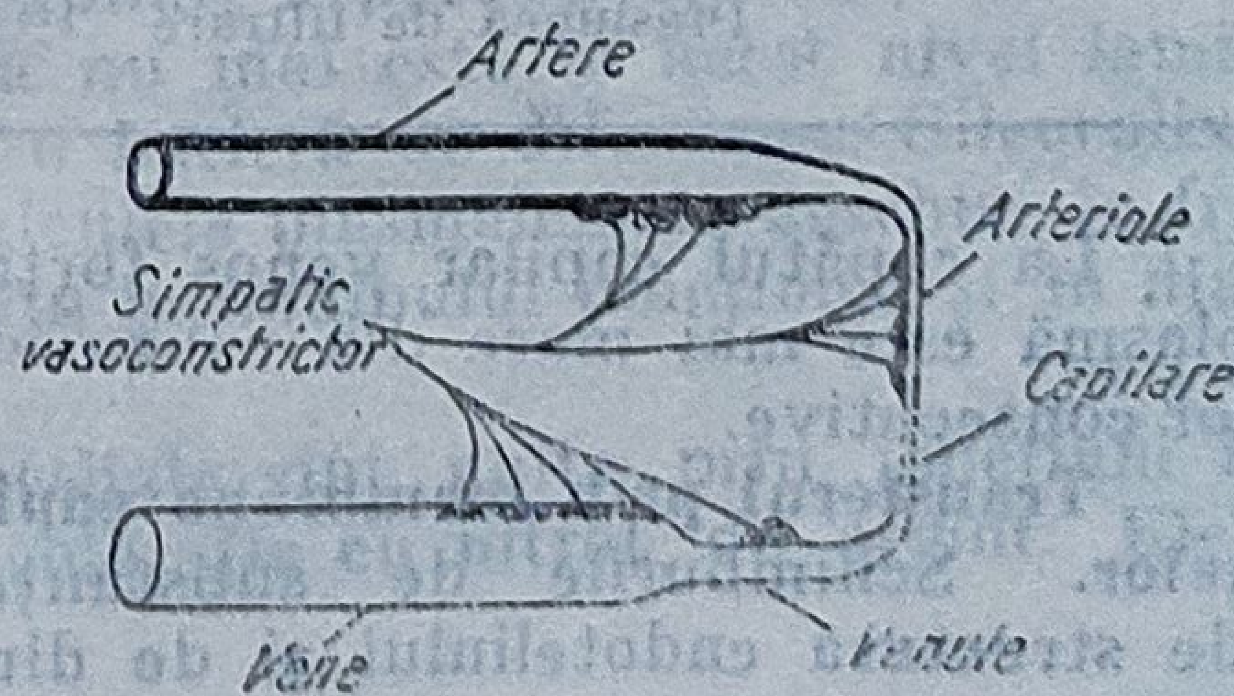


Fig. 2.102 — Reglarea vasomotricității pe cale simpatică (Guyton, 1981).

arterial, în spațiul interstițial se deplasează 0,5% din plasmă, din care 9/10 se reîntoarce la capătul venos, restul fiind drenat prin limfă. Într-un minut, în spațiul interstițial este deplasată o cantitate totală de 16 ml de plasmă. Acest flux este în realitate rezultanta unui proces de difuziune în ambele sensuri, interesînd o cantitate mai mare de lichid.

Presiunea hidrostatică intracapilară este în general greu de apreciat Rezultate mai exacte s-au obținut prin metode indirecte ca cea *izogravimetrică* și cea *izovolumetrică* (Papenheimer). Valorile presiunii hidrostatice intracapilare și din lichidul interstițial sînt trecute în tabelul XIII, alături de ale presiunii coloid-osmotice. Din diferențele dintre ele rezultă și forța efectivă de filtrare care determină efluxul plasmei la capătul arteriolar al capilarului și influxul de lichid interstițial la cel venos.

Presiunea coloid-osmotică (oncotică) a plasmei este dezvoltată de prezența proteinelor (albunime și globuline). Datorită concentrației lor mari și dimensiunilor mici albuminele dezvoltă 80% din presiunea coloid-osmotică a plasmei. Valoarea presiunii oncotice produsă de proteinele plasmatice este crescută prin *efectul Donnan*, care constă în proprietatea proteinelor de a reține, împotriva gradientului de concentrație, datorită încărcării negative, un surplus de cationi, a cărui importanță crește mai mult decît liniar cu concentrația proteinelor. Din presiunea coloid-osmotică a plasmei de 28 mmHg, 19 mm Hg revin proteinelor propriu-zise, iar 9 mm Hg cationilor pe care îi leagă.

Presiunea coloid-osmotică a lichidului interstițial, de 4,5 mmHg, este dezvoltată de proteinele transvazate (vezi tabelul XIII).

Tabelul XIII

Valorile presiunii hidrostatice și coloid-osmotice

		Capilar			LI	Presiune efectivă	
		Capăt		Presiune medie		Capilar	
						Capăt	
		arteriolar	venos			arteriolar	venos
Presiunea	Hidr.	25	9	17	−7	32	16
	Cosm.	28	28	~28	4,5	23,5	>23,5
Presiunea de filtrare						8,5 spre LI	>7,5 spre capilare

La capătul capilar venos forța coloid-osmotică de retenție hidrică în plasmă este mai mare din cauza extravazării plasmatice și a concentrației lor consecutive.

Transferul prin membrana capilară în funcție de dimensiunile substanțelor. Schimburile de substanțe de la nivelul capilarelor depinde de structura endoteliului și de dimensiunile substanțelor transportate. C

cît greutatea lor moleculară este mai mică cu atît permeabilitatea este mai mare. O limită rezultă din permeabilitatea de 100 de ori mai mare a hemoglobinei față de albumine, deși greutatea lor moleculară este apropiată, de 68 000 și respectiv de 70 000 (tabelul XIV).

Tabelul XIV

Permeabilitatea în funcție de greutatea moleculară

Substanța	Gr. mol.	*Permeabilitatea*
Apă	18	1
NaCl	58,1	0,96
Uree	60	0,8
Glucoză	180	0,6
Hemoglobină	68 000	0,01
Albumină	70 000	0,0001

Pe baza acestor considerente s-a postulat existența unor pori cu dimensiuni fixe ce ar caracteriza capilarele dintr-un teritoriu sau altul.

Permeabilitatea capilară poate fi calculată după relația :

$$\frac{ds}{dt} = K(C_1 - C_0)$$

în care ds = cantitatea de substanță transferată, dt = timpul de transfer, K = constanta de difuziune a substanței, $C_1 - C_0$ = presiunea efectivă de filtrare determinată de diferența dintre presiunea hidrostatică și cea coloid-osmotică.

Această permeabilitate depinde și de sarcina electrică a substanțelor transportate.

Prin endoteliul capilar trec cu ușurință substanțe liposolubile, ca O_2 și CO_2, ca și alcoolul și anestezicele.

Schimburile capilare în funcție de proprietățile morfo-funcționale ale endoteliului. Transferul capilar depinde nu numai de presiunile osmotică și hidrostatică, de proprietățile substanțelor transportate, ci și de particularitățile structurale și funcționale ale endoteliului.

Schimbul prin capilare are loc prin multe straturi : prin interfața plasmă-endoteliu, prin endoteliu capilar și prin membrana bazală.

Interfața plasmă-endoteliu. Este formată din proteine *adsorbite* și de un înveliș propriu *glicocalixul* (format din glicolipide, sialoconjugați și alte substanțe). Proteinele adsorbite stabilizează componentele plasmei, oferindu-le suprafeței de contact cu endoteliul capilar, aspect favorizat și de condițiile reologice speciale, deoarece circulația nu mai este la acest nivel laminară. Proteinele adsorbite se comportă ca o barieră de difuziune. Glicocalixul ce acoperă endoteliul se continuă în veziculele plasmalemale deschise în frontul luminal, în canalele transendoteliale, în infundibulul joncțional și în diafragma fenestrelor.

Endoteliul vascular. Celulele endoteliale sînt unite prin joncțiuni intercelulare, de mult evidențiate prin colorație cu nitrat de argint. Ele pot

realiza un contact mai strîns între celule sau pot fi un canal de schimb, în special la capătul venos al capilarelor. Diferite substanțe pot fi transportate prin *vezicule plasmalemale* (Palade, 1953) ce se pot deschide în membrana luminală sau interstițială. Ele transportă substanțe în ambele sensuri, făcînd uneori navetă între cele două suprafețe. Gîtul unei vezicule este înconjurat de un inel de colesterol care o delimitează de membrana endotelială (plasmalema). Veziculele înglobează substanțe prin *endocitoză* și le elimină prin *exocitoză*. Veziculele învecinate ce se deschid pe suprafața internă și externă apropie cele două suprafețe ale endoteliului capilar (fig. 2.103), scăzînd distanța de străbătut prin citoplasmă a diferitelor substanțe.

Veziculele pot fuziona formînd *canale transendoteliale*. Canale pot apărea și în porțiunile mai înguste ale celulelor endoteliale, deoarece aceeași veziculă se poate deschide prin două guri, în cele două fronturi, luminal și interstițial. Acestea funcționează ca pori mari sau mici, cu diametru variabil. Ele acoperă parțial vechii ,,pori" a căror existență structurală a fost postulată pe baza raportului invers constatat între viteza transportului prin endoteliul și greutatea moleculară a substanțelor transportate.

Suprafețele luminale ale endoteliilor sînt încărcate negativ, ceea ce împiedică transferul proteinelor care la pH-ul sanguin au sarcini electrice tot negative. Acestea sînt transferate însă mai ușor prin diafragmele ce acoperă stomele veziculare și canaliculare (vezicule fuzionate) care prezintă o suprafață neutră.

Membrana bazală. Celulele endoteliale sînt înconjurate de o membrană bazală. În compoziția ei intră glicoproteine și alte substanțe secretate de endoteliu. Capilarele sinusoide (discontinui) nu au membrană bazală. Locusuri neutre există și pe *lamina rara* din membrana bazală. Acestea permit trecerea moleculelor anionice. Membrana bazală este înconjurată de o *matrice extracelulară* formată din fibre în special de *colagen*, înglobate într-o *substanță fundamentală amorfă*.

Substanțele hidrofile, apa, substanțe solvite, de dimensiuni mici și macromolecule hidrosolubile, sînt transportate prin vezicule și canale, prin orificiile din capilarele fenestrate și prin joncțiunea dintre două celule endoteliale.

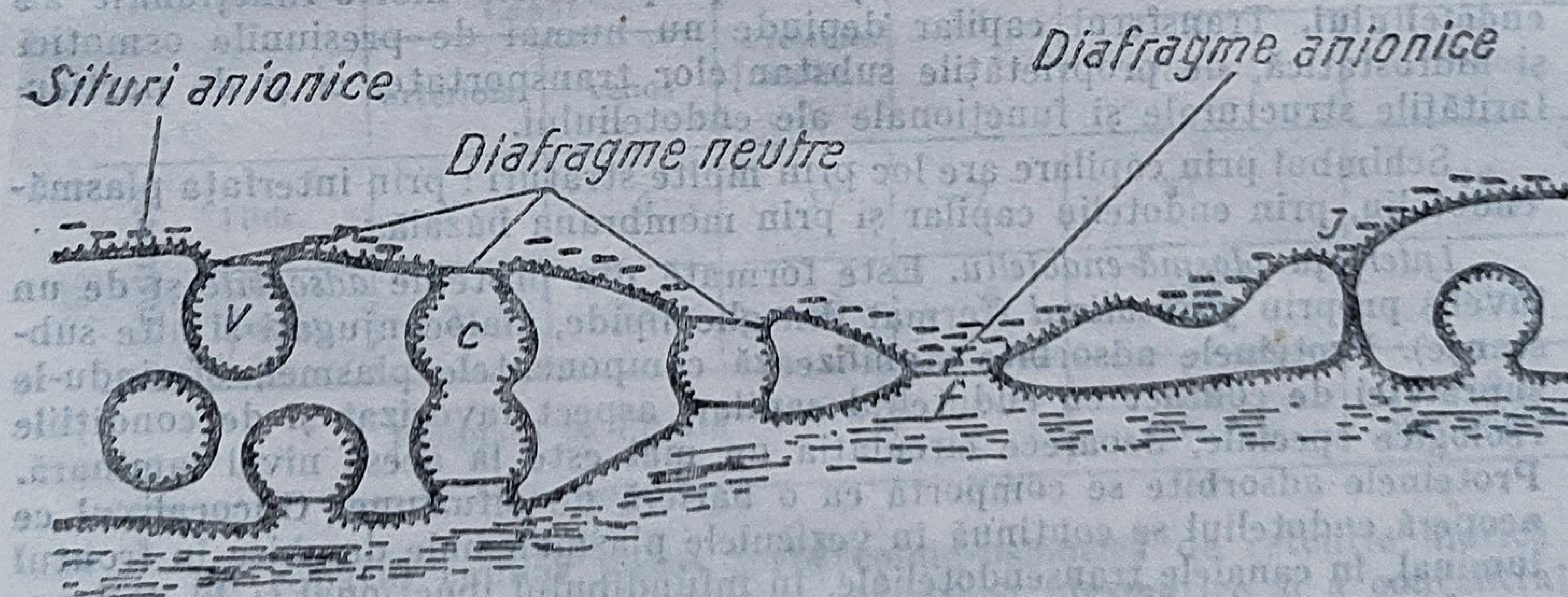


Fig. 2.103 — Structura endoteliului capilar : plasmalemă (P), adîncitură de plasmalemă (CP), vezicule (v), canale formate din fuziunea veziculelor sau dintr-o singură veziculă (o), fenestre (f), joncțiune (J) între două celule endoteliale ce poate fi și un canal intercelular (Simionescu, 1983).

Subsatanțele hidrofile pot fi transportate mai puțin (~10%) și transmembranal. Proteinele sînt transportate prin vezicule, acoperite de diafragma neutră și nu prin joncțiunile ce prezintă o încărcare negativă.

Reglarea permeabilității capilare

Transferul prin endoteliu este reglat de diferiți mediatori, în general aceiași care acționează pe musculatura netedă, pentru care există receptori specifici, cum s-a demonstrat pentru histamină, care marcată cu feritină poate fi vizualizată la nivelul capilarelor, în special în extremitatea lor venoasă. Receptorii histaminici sînt cu predilecție receptori H_2, cum rezultă din blocarea lor cu cimetidină. Histamina crește permeabilitatea capătului venos al capilarului unde are loc extravazarea ca in inflamații sau în efort fizic. Permeabilitatea crește prin separarea joncțiunilor endoteliale prin contracția miofilamentelor ce se află în endoteliu și în pericite. Permeabilitatea crește și sub influența altor substanțe ca bradikinina sau prostaglandina E_1. Noradrenalina, serotonina, angiotensina, scad permeabilitatea capilară.

CIRCULAȚIA SÎNGELUI ÎN VENE

Circulația sîngelui în vene este produsă de:

a) — *restul de presiune* (vis a tergo = forța de împingere), ce reprezintă energia potențială restantă. Acest rest de energie are la nivelul extremității venoase a capilarului o valoare în jur de 9 mmHg și reprezintă ceea ce a mai rămas din forța de contracție a ventriculului sting. În venele mijlocii, presiunea sîngelui este de 60—120 mm apă (4,4—8,8 mmHg).

b) — *aspirația toracică* ce se exercită frontal asupra coloanei de sînge (*vis a fronte*). Este produsă de presiunea negativă din cavitatea toracică, determinată de elasticitatea pulmonară. Presiunea negativă este mai mare în inspirație și mai mică în expirație, oscilînd în venele mari între (—4)—(—6) mmHg și (—3) — (—5)mmHg. Această presiune negativă (față de cea atmosferică) aspiră sîngele spre inimă.

La nivelul deversării venelor mari (vena cavă superioară și cea inferioară) în atriul drept există încă un rest de presiune pozitivă, decelabilă însă doar prin dispariția forței de aspirație toracică.

c) — *excursiile diafragmei*. În timpul inspirației, bolta diafragmatică se turtește și exercită o presiune asupra teritoriului abdominal care se transmite și venelor. Sîngele din această regiune este astfel împins către cavitatea toracică.

d) — *contracția intermitentă musculară*, ce este unul din cei mai importanți factori ajutători ai reîntoarcerii sîngelui spre inimă. Ea exercită o presiune asupra venelor din mușchi, mult mai ușor comprimabile decît arterele, pereții lor fiind formați din mult țesut conjunctiv cu elasticitate redusă. Prin această presiune sîngele este împins spre inimă pentru că venele posedă un *sistem valvular* care îi imprimă această direcție (fig. 2.104). Mecansimul descris intervine eficient în special în membrele pelviene în timpul mersului. Prin același mecanism valvular întoarcerea venoasă este ajutată și de pulsațiile arterelor, dacă venele se află în imediata lor vecinătate.

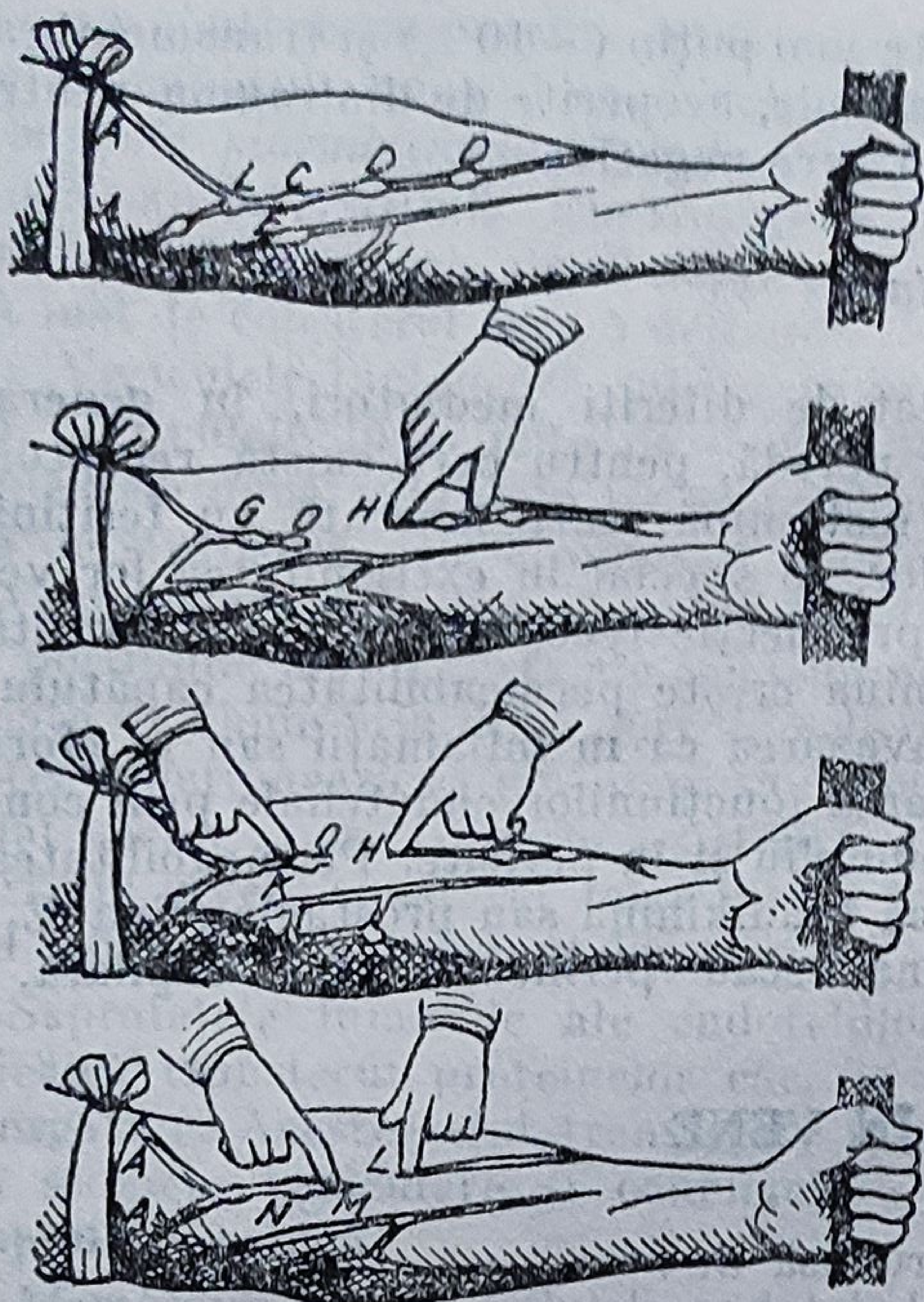


Fig. 2.104 — Demonstrarea de către Harvey a circulației venoase spre inimă și a existenței sistemului valvular venos (Harvey, 1628).

Incompetența valvulelor venoase afectează cu timpul structura pereților vasculari, producînd varice. Și în insuficiența sistemului valvular venos are loc însă o anumită deplasare a sîngelui spre cord, pentru că în această direcție presiunea și rezistența este mai mică.

e) — *aspirația atrială*. Cum s-a văzut, modificările de presiune din atriul drept din timpul ciclului cardiac se repercută asupra presiunii sîngelui din venele mari, cum rezultă din jugulogramă. În faza de ejecție ventriculară presiunea sîngelui în atriu este scăzută din cauza deplasării pereților atrio-ventriculari spre regiunea apicală. Scăderea presiunii din atrii aspiră sîngele din venele mari, mecanism ce devine mai eficient în tahicardie. Sîngele este aspirat în atrii și în decursul umplerii rapide a ventriculilor, la începutul diastolei.

f) — *forța gravitațională* ajută circulația venoasă din teritoriile aflate deasupra nivelului cardiac și o stînjenește în cele de dedesubt. În felul acesta, circulația venoasă este influențată de poziția corpului. Cînd se consideră importanța acestui factor trebuie avut în vedere că aparatul cardio-vascular reprezintă un sistem de *vase comunicante*. Astfel nu s-ar explica, de exemplu, cum este în stare mica presiune din venele membrelor pelviene să deplaseze în ortostatism sîngele din sistemul venos, a cărui greutate o întrece. Factorul gravitațional intervine în acest proces de deplasare doar în funcție de extensibilitatea peretelui venos, datorită căruia în vene se poate acumula o cantitate de sînge egală cu două treimi din totalitatea sîngelui circulant.

Presiunea sîngelui în venele periferice se modifică cu poziția corpului în funcție de nivelul lor față de atriul drept. Pentru fiecare centimetru dedesubtul sau deasupra lui presiunea crește sau respectiv scade cu 0,77 mmHg.

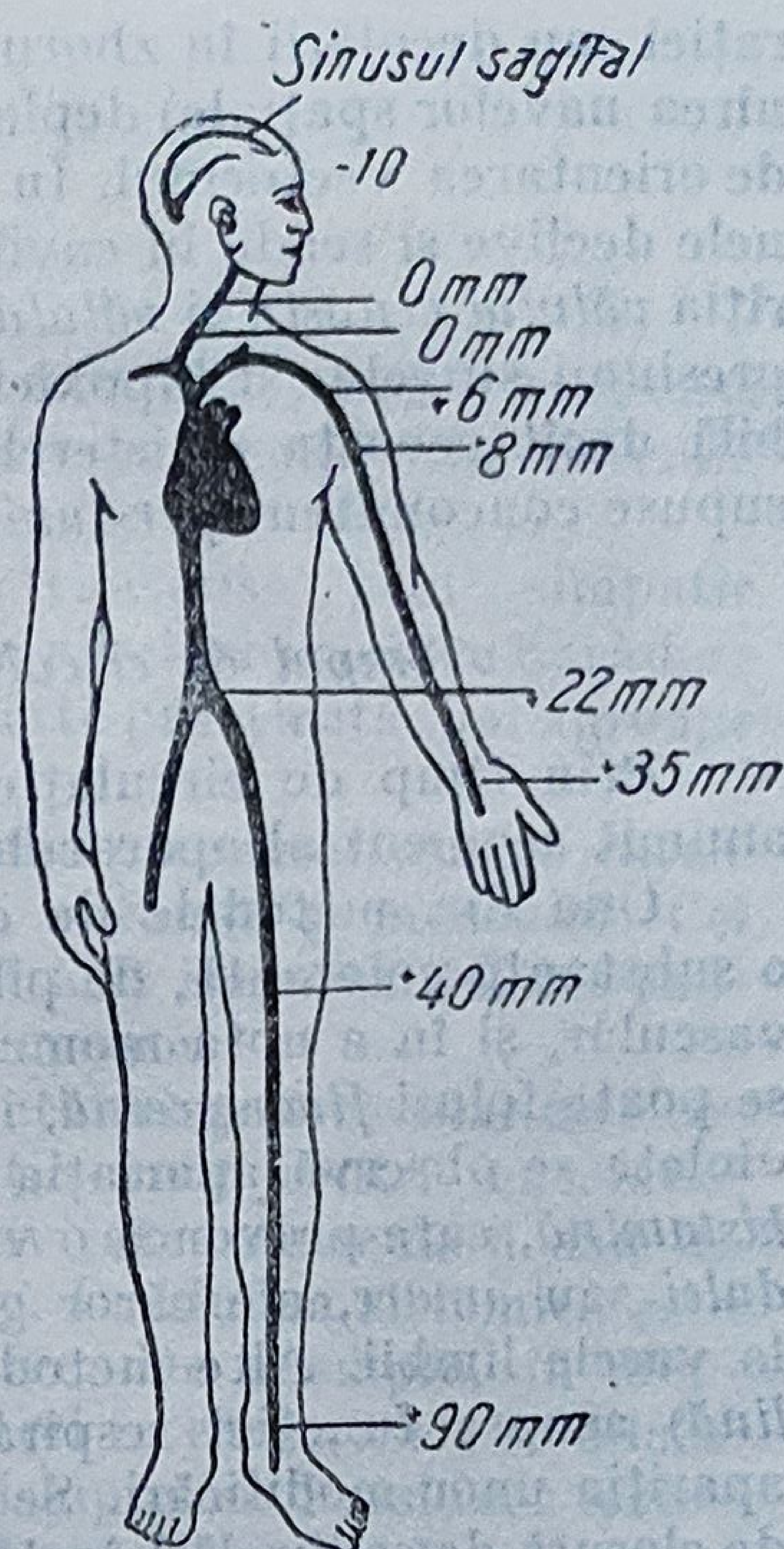


Fig. 2.105 — Presiunile din vene în funcţie de poziţia lor faţă de inimă. În sinusul venos sagital în poziţie ortostatică presiunea este de — 10 mmHg (după Guyton).

În ortostatism, fără activitatea musculară, presiunea sîngelui venos în regiunea gleznei devine astfel 85—90 mmHg. Deasupra inimii ea este corespunzător scăzută. În venele mari cînd acestea se află deasupra nivelului atrial presiunea negativă este doar virtuală din cauza colabării lor. În *sinusul venos dural* însă, din cauza incapacităţii de colabare datorită caracterului lui rigid, presiunea devine negativă. În *sinusul venos sagital superior* ea este astfel de —10 mmHg (fig. 2.105).

Acest aspect este de reţinut pentru *neurochirurgie*, atrăgînd atenţia asupra importanţei poziţiei capului faţă de nivelul inimii în decursul intervenţiilor intracraniene. Presiunea negativă din vasele sinusale poate fi cauza unor embolii gazoase cu consecinţe grave.

Şi presiunea din artere este influenţată de poziţia lor faţă de nivelul inimii, care creşte sau scade cu aceleaşi valori. Consecinţele hemodinamice sînt însă mai puţin importante pentru că arterele au o distensibilitate mai mică şi pentru că operează cu presiuni mai mari. În poziţie ortostatică, în vene, datorită distensibilităţii lor, cantitatea de sînge circulant acumulată se repercută asupra echilibrului hemodinamic.

În *clinostatism* efectul gravitaţiei pe circulaţia sîngelui este minim. Prin trecerea din orto-în clinostatism o mare cantitate de sînge din venele membrelor inferioare aflueazā spre zonele cardio-vasculare centrale. Un efect în acest sens şi mai important se obţine prin imersie, în care volumul cordului creşte cu aproximativ 200 ml (de la 700 la 900 ml) îndeosebi prin acumularea sîngelui în atrii, care au un volum mai mare şi pereţii distensibili. În *imponderabilitate* au loc fenomene hemodinamice asemănătoare. Hipergravitaţia produsă în diferite circumstanţe (prin centrifugare, în momentul accele-

rației sau decolării în zborul cu avioanele cu reacție sau prin lansarea și revenirea navelor spațiale) deplasează masa de sînge circulant din vene în funcție de orientarea vectorului. În accelerațiile în sens cranial crește presiunea în zonele declive și scade în cavitatea craniană. Toleranța este apreciată prin apariția *vălului cenușiu* și *vălului negru*, perturbații de vedere produse de scăderea presiunii sîngelui și hipoxiei consecutive *în vasele retinei* care este mai sensibilă decît scoarța emisferelor cerebrale la această solicitare pentru că sînt supuse concomitent *presiunii intraoculare.*

Timpul de circulație

Prin timp de circulație se înțelege timpul în care sîngele străbate un anumit segment al aparatului cardio-vascular.

Una din metodele de determinare constă în a introduce în circulație o substanță colorantă, de pildă *albastru Evans*, la un anumit nivel al arborelui vascular, și în a nota momentul cînd acesta apare într-un alt punct. La om se poate folosi *fluoresceină*, injectată în vena unui braț; cu o lampă de ultraviolete se observă apariația ei în vasele mici ale pielii. Se mai poate utiliza *histamină*, care provoacă o vasodilatație vizibilă la nivelul feței sau substanțe *dulci* sau *amare*, ale căror gust poate fi sesizat în momentul cînd au ajuns la vasele limbii. Alte metode se bazează pe influența unor substanțe (*lobelină*) asupra funcției respiratorii, notînd intervalul dintre administrarea și apariția unor modificări. Se pot folosi și substanțe radioactive (^{24}Na sub formă de clorură de sodiu, ^{131}I înglobat în RISA, ^{42}K sub formă de clorură de potasiu) a căror prezență poate fi sesizată cu detectoare adecvate.

Injectînd zaharină în vena mediană bazilică se măsoară *timpul braț-limbă* (cca 11 secunde).

Decelînd substanța radioactivă în vena simetrică de la plica cotului se măsoară *timpul de circulație totală*, care este de cca 21 secunde. El mai poate fi precizat cu ajutorul fluorescenței. Tot cu substanțe radioactive se poate măsura timpul *braț-inimă stîngă*, care este de aproximativ 6,6 secunde. Introducerea eterului în vena mediană bazilică servește la aprecierea timpului *braț plămîn* (cca 6 sec), pe baza mirosului sesizat în momentul în care eterul se elimină prin plămîni (fig. 2.106).

Timpul de circulație este scăzut în efortul muscular. Se modifică și în afecțiuni cardio-vasculare, nervoase sau endocrine. În hipertiroidie, de exemplu, scade, demonstrînd o circulație mai rapidă.

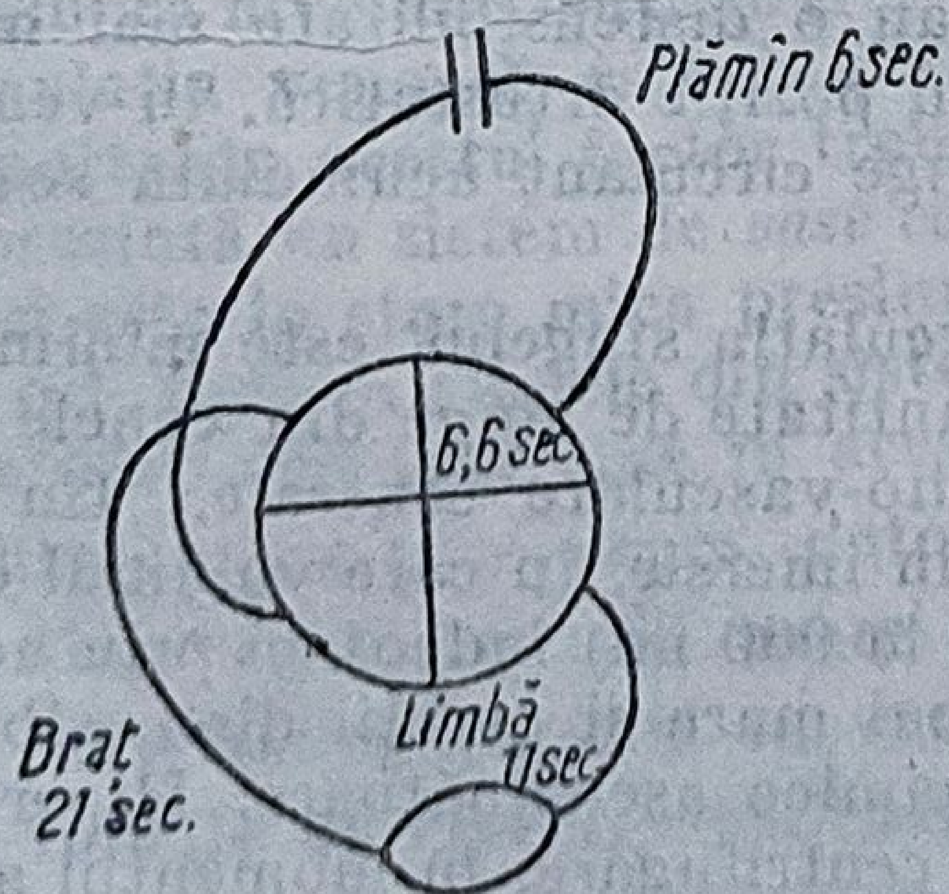


Fig. 2.106 — Timpul de circulație.

VASOMOTRICITATEA

REGLAREA NERVOASĂ

Vasoconstricția. Circulația sîngelui în vase este reglată pe cale nervoasă vegetativă și pe cale umorală. Vasoconstricția este realizată prin sistemul nervos vegetativ simpatic.

Importanța impulsurilor vasoconstrictoare transmise prin simpatic rezultă din faptul că secționarea măduvei la diferite niveluri produce o scădere a presiunii sistemice cu atît mai mare cu cît aceasta este practicată mai aproape de bulb.

Rezistența periferică ce susține presiunea sîngelui este realizată de vasele din trei teritorii topografice principale: splanhnic, cutanat și muscular. Cel mai important teritoriu este cel splanhnic datorită atît importanței lui cantitative cît și susceptibilității lui la influențele nervoase.

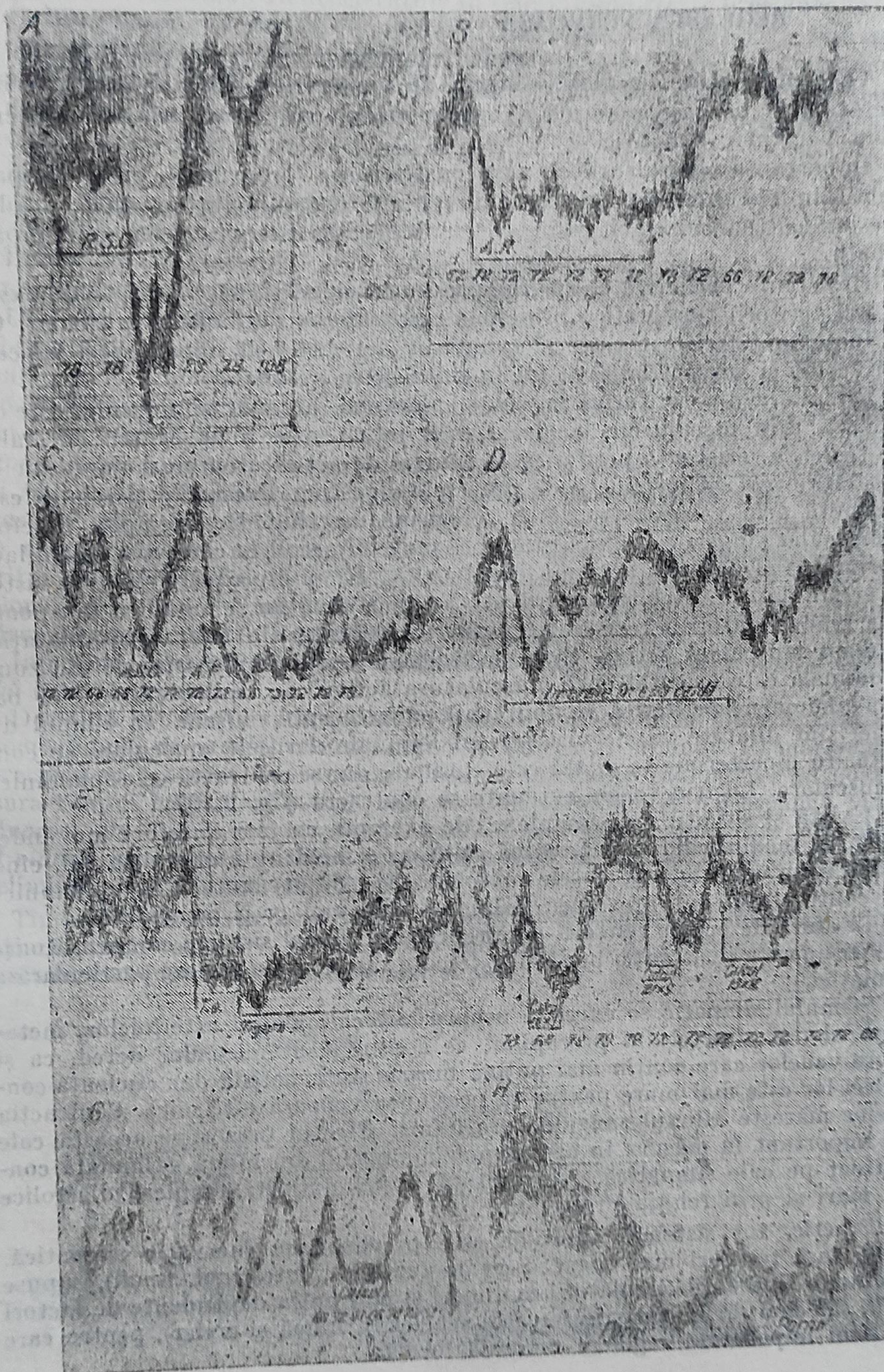
Circulația din teritoriul vascular splanhnic, cutanat și muscular este coordonată prin mecanisme locale și prin intervenția unor centri encefalici care reglează rezistența periferică în funcție de activitatea musculară sau de necesitățile reglării termice și de procesele digestive. Presiunea sistemică este menținută prin vasoconstricție în teritoriile inactive. De exemplu, în efortul muscular sîngele este îndreptat spre mușchii activi în care vasele se dilată în primul rînd datorită acțiunii locale a CO_2, H^+ și hipoxiei. Presiunea sistolică crește datorită debitului cardiac. Cea diastolică nu se modifică sau poate chiar scădea datorită rezistenței periferice scăzute din cauza vasodilatației din masa musculară activă. Prin vasoconstricție splanhnică sîngele din zona abdominală este orientat spre musculatura activă. Se realizează astfel o balanță abdomeno-periferică ce îndreaptă sîngele spre mușchi. În timpul digestiei sînt dilatate vasele viscerale abdominale dar cele musculare se contractă. În hipertermie se dilată cele cutanate dar se contractă cele splanhnice și musculare. La frig vasele cutanate se contractă (fig. 2.107).

Există și situații mai complexe, de exemplu ca într-un efort mai îndelungat în mediul cald ce determină ca atare o încălzire a organismului, cînd sînt dilatate concomitent vasele musculare și cele cutanate. Cele splanhnice sînt contractate, dar presiunea sistemică este mai greu menținută.

În afară de aceste teritorii care reprezintă global sisteme compensatoare de menținere a rezistenței periferice, fiecare viscer are o reglare particulară a circulației.

Stimulul simpatic se exercită asupra microcirculației arteriolelor, metaarteriolelor și sfincterului precapilar, ce conțin țesut muscular neted, ca și asupra venelor care conțin mai puțină musculatură netedă dar eficiența contracției lor este mai mare pentru că presiunea venoasă este mică. Contracția venelor mărește afluxul sanguin spre inimă. Efectul presor pe această cale este important în măsura în care expulzia sîngelui din inimă, stimulată concomitent pe cale simpatică, este ajutată astfel datorită umplerii diastolice mai mari și prin relația Frank-Starling.

Practic, tot sistemul vascular este prevăzut cu inervație simpatică. Există însă țesuturi mai bogat inervate (cutanat, intestinal, renal), supuse astfel unor fluctuații circulatorii mai mari și mai puțin dependente de factori locali, sau mai sărac inervate (mușchi scheletici, inimă și creier), pentru care este mai importantă reglarea umorală locală.



La o reglare specială este supusă vasomotricitatea anastomozelor arteriolo-venoase cutanate, îndeosebi de la suprafeţele supuse frigului (mîini, picioare, urechi).

Vasodilataţia. Vasodilataţia este asigurată în primul rînd de parasimpatic. Există şi vasodilataţie simpatică şi somatică, prin reflexul axonic.

Vasodilataţia parasimpatică. Mediatorul stimulării parasimpatice este acetilcolina. Vasodilataţia parasimpatică este mai localizată decît cea simpatică. Este produsă de regulă într-un organ activat tot de parasimpatic ca, de exemplu, la nivelul glandelor digestive.

Vasodilataţia simpatică. Efectul vasodilatator al simpaticului se exercită prin receptori adrenergici beta$_2$, prin care se dilată vasele coronare şi cele din musculatura striată. Există şi o vasodilataţie simpatică cutanată, ca cea din obraji sau mucoasă, ca în narine. Impulsuri simpatice vasodilatatoare ajung şi la vasele splanhnice. Acestea au fost evidenţiate prin blocarea alfa-receptorilor prin ergotamină (Dale, 1913). S-a propus în acest caz şi o mediaţie simpatică colinergică, asemănătoare cu cea care provoacă secreţia sudorală.

Reflexul axonic. Impulsurile vasodilatatoare pot fi transmise vascularizaţiei cutanate prin rădăcinile spinale posterioare senzitive, printr-un reflex axonic descris de Bayliss, datorat proprietăţii nervului de a conduce bilateral, deci şi antidromic, impulsul nervos. Excitaţia cutanată este transmisă centripet şi apoi centrifug vaselor periferice fără intervenţia centrilor nervoşi, deoarece apare şi dacă extremitatea periferică a axonului este izolată de restul SNC prin secţionare (fig. 2.108). Este un reflex vasodilatator local, provocat de excitaţii mecanice. Se presupune că neuromediatorul acestui reflex este bradikinina sau compuşi ai ATP-ului.

Tripla reacţie şi dermografismul. O excitaţie mecanică provoacă după 15—20 sec, o capilaroconstricţie numită reacţia albă. Prin excitanţi mai puternici se obţine o *triplă reacţie*. Prima, reacţia *roşie* (după 3—15 sec), este un răspuns direct de dilataţie la stimuli mecanici. Apare apoi un *eritem difuz* produs prin reflexul axonic şi la urmă o *papulă* (edem local), produs de o extravazare plasmatică, probabil prin histamină, bradikinină sau alţi mediatori

---

Fig. 2.107 — Reacţii vasomotorii înscrise prin pletismografie digitalică, care se referă deci la modificările dintr-un teritoriu cutanat. Modificările de volum ale degetului se produc datorită vasomotricităţii prin reflex sinocarotidian, (de notat că frecvenţa cardiacă nu este modificată ; efectul depresor în această situaţie este produs de vasodilataţia splanhnică). Scăderea volumului degetului nu poate fi produsă de vasoconstricţie compensatoare sau mai degrabă de scăderea importantă a presiunii sistemice (cum rezultă din scurta sincopă cu care s-a terminat această înregistrare : A — scădere a volumului ; B — imersia pasivă a mîinii simetrice în apă rece produce vasoconstricţie ; C — subiectul este doar anunţat că mîna simetrică va fi imersionată în apă rece (ARC) : arteriolo-contracţie de anticipare ; urmează o imersie reală (AR) ; D — imersia în apă fierbinte produce o scurtă vasoconstricţie, probabil timpul necesar pentru discernămîntul senzorial între cald şi rece ; E — vasoconstricţie produsă de fumat (fumător la prima ţigară ; primul stimul, aprinderea unei ţigări în faţa fumătorului produce vasoconstricţie de anticipare (reflex condiţionat) (TC), al doilea fumat, vasoconstricţie ; F, G, H — efectuarea unui calcul produce vasoconstricţie asemănătoare cu cea produsă de imersia mîinii simetrice în apă rece.

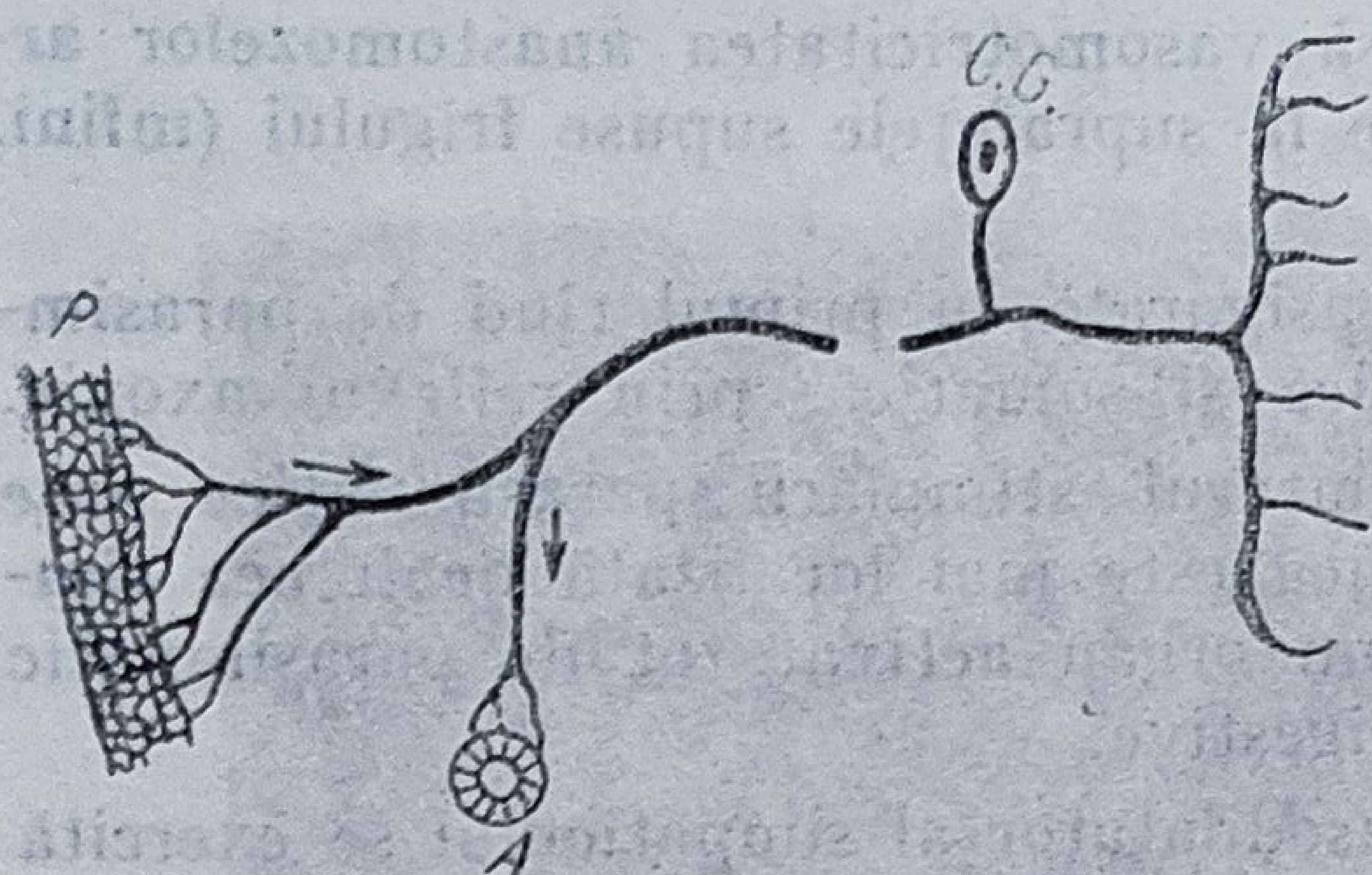


Fig. 2.108 — Reflexul axonic (Houssay și colab.) CG — celula ganglionară a rădăcinii posterioare ; A — arteră ; P — piele. Săgeata indică drumul impulsului nervos.

cu acțiune pe permeabilitate. Acest fenomen stă la baza *dermografismului* căruia i s-a atribuit greșit, o importanță diagnostică cu valoare patognomonică.

Centrul vasomotor bulbar

O secțiune între bulb și măduvă produce prăbușirea presiunii arteriale. O secțiune între punte și bulb o modifică puțin. Vasomotricitatea este deci controlată de un centru vasomotor bulbar. Acesta este localizat pe planșeul ventriculului al IV-lea, în formația reticulată, unde se pot distinge două arii, una laterală, a cărei excitație provoacă un efect presor și una medio-caudală, a cărei excitație provoacă un efect depresor (fig. 2.109). Centrul vasomotor are deci o arie vasoconstrictoare și una vasodilatatoare. Ultima acționează probabil prin inhibarea primei.

La acest centru, ca și la cel cardiomotor, parvin din diferite zone reflexogene impulsuri care adaptează rezistența periferică pentru păstrarea homeostaziei tensionale. Vasomotricitatea poate fi influențată și de impulsuri din zone encefalice superioare ca sistemul limbic și hipotalamusul, prin care vasomotricitatea participă la reacțiile emoționale. Există și impulsuri vasomotorii din *cortexul motor*, care prin diferite conexiuni subcorticale produc vasoconstricție generalizată și vasodilatație în musculatura ce urmează a fi contrac-

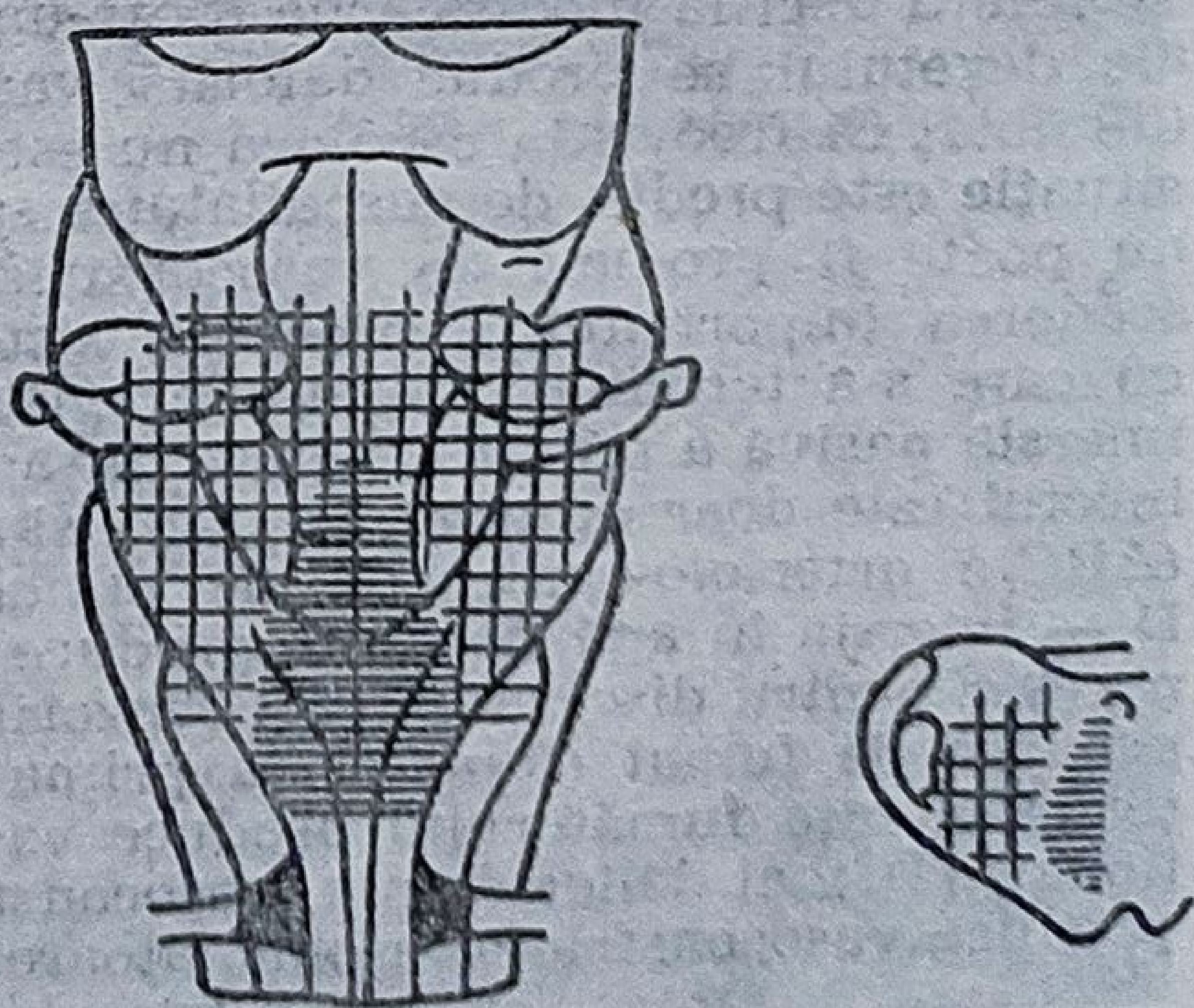


Fig. 2.109 — Centrii vasomotori bulbari, # # — arie cu efect presor ; ≡ — arie cu efect depresor.

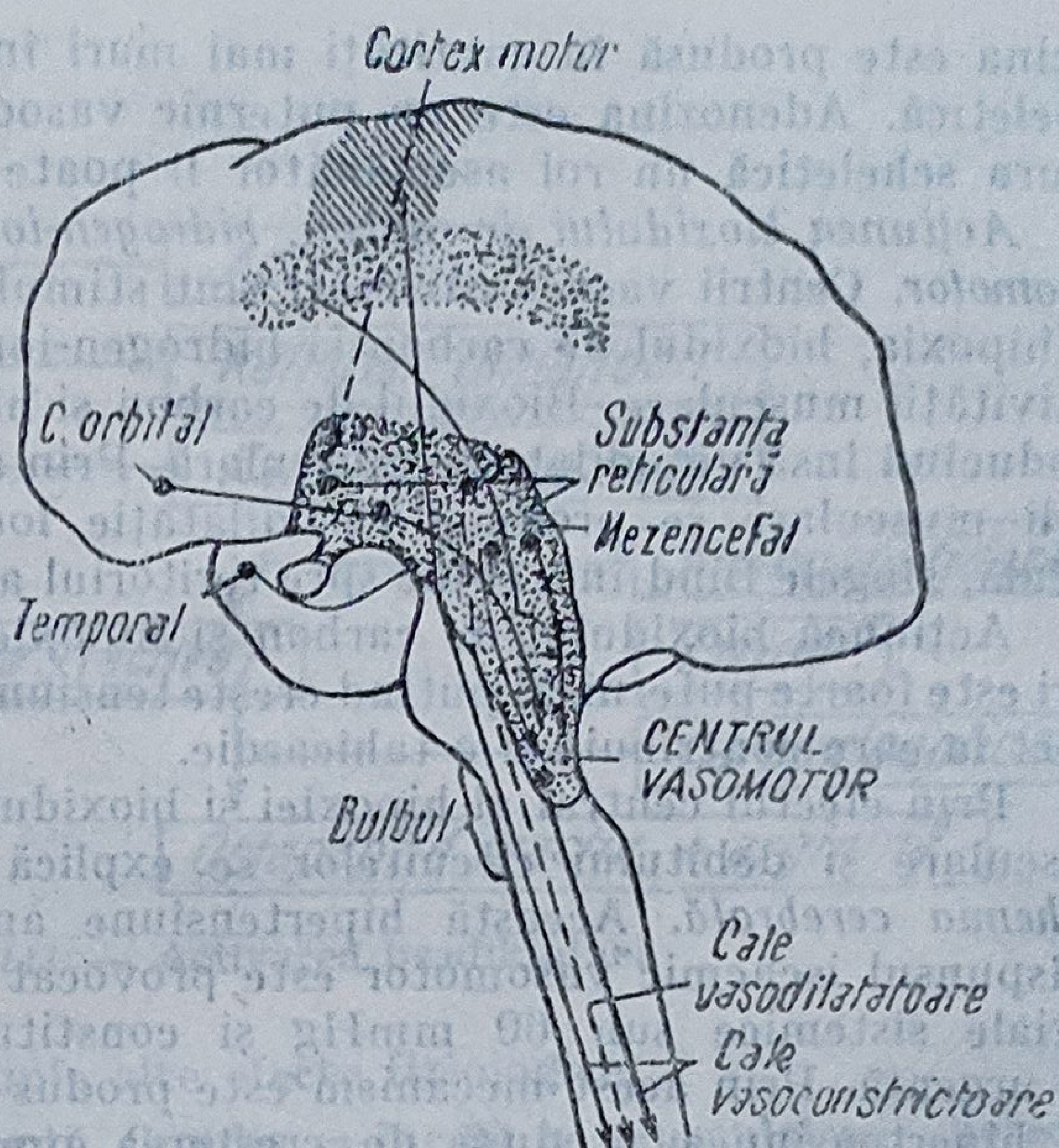


Fig. 2.110 — Zone cerebrale cu acțiune asupra circulației.

tată (fig. 2.110). Vasomotricitatea este susceptibilă și la influența altor reacții condiționate de anticipare (vezi fig. 2.107).

Tonusul vascular

Centrii bulbari mențin un tonus vascular permanent, cum rezultă din prăbușirea presiunii sîngelui după o secțiune între bulb și măduvă. Tonusul vascular periferic poate să reapară însă, prin intervenția *centrilor medulari secundari*, reprezentanți de neuronii simpatici din coarnele laterale ale măduvei. Deaferentarea simpatică periferică a vaselor produce din nou vasodilatație. Vasele își redobîndesc tonusul, musculatura circulară arteriolară devenind chiar hipertrofiată, din cauza dezvoltării compensatoare a receptorilor adrenergici.

REGLAREA UMORALĂ

Vasomotricitatea este influențată direct atît de mediatorii sistemului nervos vegetativ cît și de alte substanțe produse în organism ca CO_2, H^+, histamina, bradikinina ș.a., care își exercită de asemenea acțiunea asupra microcirculației (arteriole, metaarteriole, sfincterul precapilar, venule), bogate în musculatură netedă.

Vasodilatația. *Bioxidul de carbon, hidrogen-ionii și hipoxia.* Hipoxia, bioxidul de carbon și hidrogen-ionii au o acțiune locală vasodilatatoare, favorizînd circulația în țesuturile active. Se acordă din acest punct de vedere o importanță deosebită hipoxiei locale. Hipoxia acționează prin hidroliza ATP-ului și acumularea unor produși de degradare, de ADP, de AMP și pînă la urmă de inozină și hipoxantină. Conversia AMP în inozină poate avea loc pe două căi, prin intermediul adenozinei și a inozinmonofosfatului. Ade-

nozina este produsă în cantități mai mari în miocard decît în musculatura scheletică. Adenozina este un puternic vasodilatator coronarian. În musculatura scheletică un rol asemănător îl poate avea inozinmonofosfatul.

Acțiunea bioxidului de carbon, hidrogen-ionilor și hipoxiei asupra centrului vasomotor. Centrii vasoconstrictori sînt stimulați și direct de factori umorali, ca hipoxia, bioxidul de carbon și hidrogen-ionii, care în exces apar în urma activității musculare. Bioxidul de carbon și hidrogen-ionii sînt activi și local, producînd însă vasodilatație musculară. Prin acest mecanism în cursul activității musculare se produce vasodilatație locală dar și vasoconstricție generală, sîngele fiind îndreptat spre teritoriul activ.

Acțiunea bioxidului de carbon și hipoxiei asipra centrilor vasoconstrictori este foarte puternică, putînd crește tensiunea arterială la 200—270 mmHg, efect la care contribuie și o tahicardie.

Prin efectul central al hipoxiei și bioxidului de carbon asupra rezistenței vasculare și debitului circuitelor se explică și hipertensiunea produsă de *ischemia cerebrală*. Această hipertensiune ameliorează circulația cerebrală. Răspunsul ischemic vasomotor este provocat și de o scădere a tensiunii arteriale sistemice sub 60 mmHg și constituie un mecanism de adaptare de urgență. Prin acest mecanism este produs și *reflexul Cushing*, care constă în hipertensiunea produsă de creșterea presiunii lichidului cefalorahidian, cu ischemierea cerebrală consecutivă. Compresiunea vaselor cerebrale este astfel contrabalansată.

Histamina. Histamina are o acțiune locală vasodilatatoare puternică. Este un metabolit format în organele lezate și în inflamații. Se produce fiziologic în decursul procesului gastrosecretor, stimulînd secreția de acid clorhidric. Are și în acest caz un efect vasodilatator local.

Bradikinina (BK) sau *kalidina 9* este un polipeptid vasodilatator făcînd parte, alături de kalidina 10 și 8, dintr-o categorie de substanțe vasoactive denumite *plasmakinine.* BK provine dintr-un precursor plasmatic, o alfa$_2$-globulină, asupra căreia acționează o enzimă, kalicreina, rezultată din acțiunea unor activatori asupra kalicreinogenului, prezent în țesuturi ca glandele salivare, pancreasul exocrin, glandele sudorale și plasma sanguină (factorul XII al coagulării). Kalicreina este inhibată și menținută în concentrație mică de un *inhibitor plasmatic.* Acesta poate lipsi congenital producînd, datorită excesului de BK, o boală rară, *angioedemul ereditar.*

Sub acțiunea kalicreinei alfa$_2$-globulina din plasmă se transformă în *kalidină 10,* substanță deja activă. Aceasta se desface sub influența unei aminopeptidaze în lizină și *kalidină 9* sau BK, un nonapeptid (arg-pro-pro-gli-fe-ser-pro-fe-agr). Bradikinina este inactivată de enzima de conversie care desface un reziduu terminal de arginină și o transformă într-un octapeptid, kalidina 8, cu acțiune mai slabă (fig. 2.111). Enzima de conversie acționează și asupra angiotensinei, transformînd-o în angiotensină II. Aceste două acțiuni converg spre vasodilatație.

BK relaxează musculatura netedă din vasele mici. Nu influențează vasele mari. Are acțiune locală. Provoacă vasodilatație în vasele din glandele active salivare, sudorale, pancreatice, asigurînd astfel aportul substanțelor plastice necesare pentru formarea secrețiilor respective. Dilată și vasele din alte teritorii, ca cel cutanat sau muscular, după unii intervenind în acest sens ca neuromediator. Participă la tripla reacție și poate la reflexul axonic.

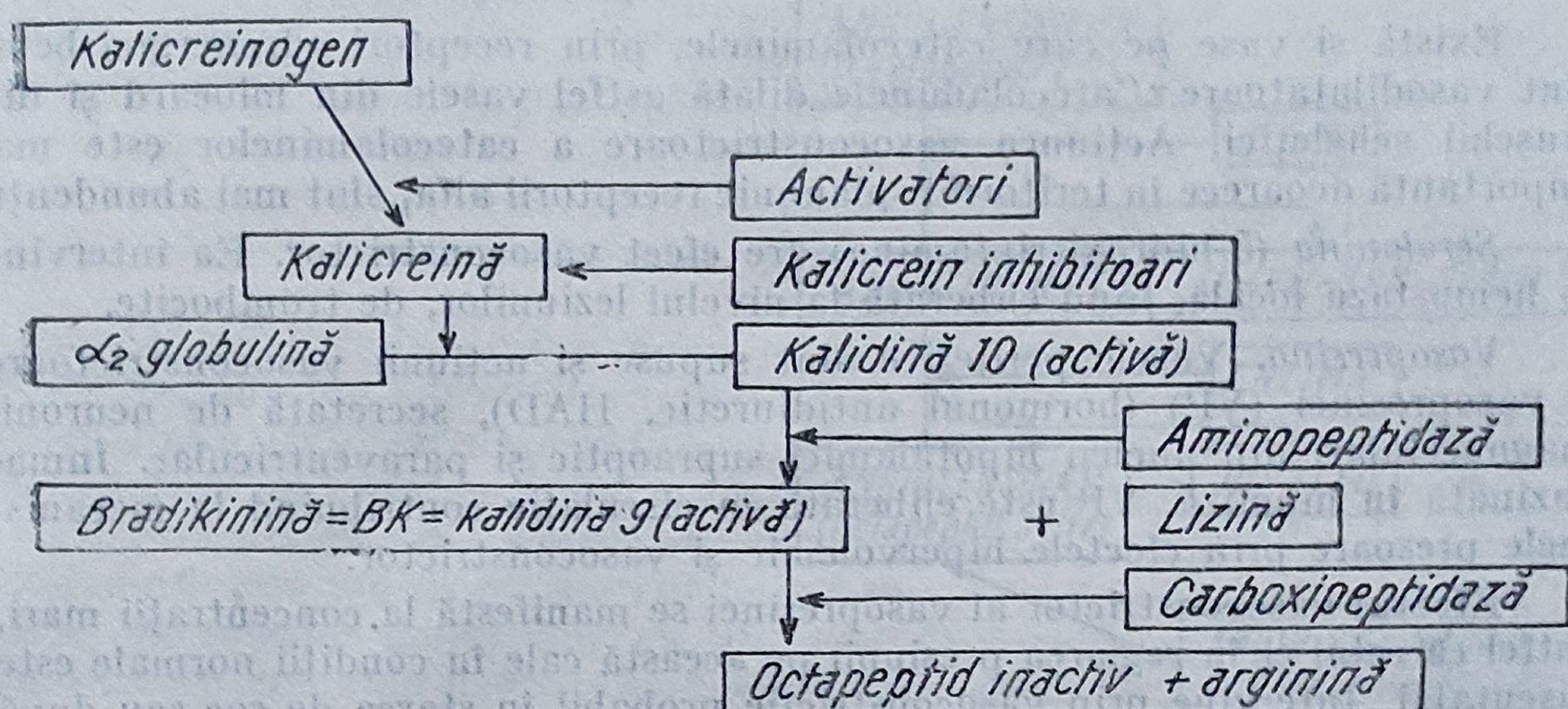


Fig. 2.111 — Activarea bradikininei.

Bradikinina are şi multiple alte efecte fiziologice.

Produce o contracţie lentă (bradis = încet) a musculaturii netede în general, a ileonului terminal de cobai (spre deosebire de histamină şi acetilcolină, care îl contractă rapid), inhibă unele secreţii digestive. Este incriminată şi ca mediator al durerii, pe care o provoacă prin stimularea terminaţiilor neuronale libere, ca în miocard sau în dinte. Intervine în coagulare ca activator al factorului XII (Hageman), care la rîndul lui intervine în formarea BK activînd kalicreinogenul.

Acţiunea, importanţa şi rolul fiziologic al bradikininei n-au fost complet elucidate. Se impune un anumit discernămînt între efectele obţinute prin administrarea ei exogenă şi cele de importanţă fiziologică reală. Iniţial s-a crezut că bradikinina ar fi activată prin intermediul acetilcolinei, mecanism apoi contestat, deoarece chiar la nivelul glandelor salivare, unde a fost descrisă pentru prima dată, s-a constatat o diferenţă între efectele fiziologice vasodilatatoare, produse de stimularea coardei timpanice, şi cele produse de bradikinină, care sînt mai lente şi de durată mai mare.

Factorii natriuretici atriali (FNA). Sînt polipeptide de sursă comună secretate de cardiocitele atriale, în special din urechiuşa dreaptă. Au acţiune natriuretică şi vasodilatatoare, fiind prin aceasta depresori. Acţiunea vasodilatatoare a FNA se exercită prin receptori specifici ai musculaturii netede vasculare (MNV) prin intermediul guanilatciclazei (GG) şi GMPc. Împiedică acumularea intracitoplasmatică de Ca.

Efectul dilatator al FNA se exercită prin dilatarea vaselor precontractate de Ang II şi de VP.

GMPc este inactivat de fosfodiesterază, ca şi AMPc, care are în acest caz şi calitatea ce a-l expulza în plasmă. Stimularea prin FNA se oglindeşte astfel pe această cale în plasmă şi urină.

Vasoconstricţia. *Catecolaminele.* Substanţele vasoconstrictoare sînt în primul rînd catecolaminele, noradrenalina şi adrenalina. Acţionează prin intermediul receptorilor $alfa_1$ stimulînd influxul de Ca^{++} prin membrana musculaturii netede vasculare.

Există și vase pe care catecolaminele, prin receptori adrenergici beta₂ sînt vasodilatatoare. Catecolaminele dilată astfel vasele din miocard și din mușchii scheletici. Acțiunea vasoconstrictoare a catecolaminelor este mai importantă deoarece în teritoriul splanhnic receptorii alfa₁ sînt mai abundenți.

Serotonina (5-hidroxitriptamina) are efect vasoconstrictor. Ea intervine în hemostaza locală, fiind eliberată la nivelul leziunilor, de trombocite.

Vasopresina. Vasele periferice sînt supuse și acțiunii vasoconstrictoare a vasopresinei (VP) (hormonul antidiuretic, HAD), secretată de neuronii magnocelulari din nucleii hipotalamici supraoptic și paraventricular. Înmagazinată în hipofiză, VP este eliberată în circulație contribuind la mecanismele presoare prin efectele hipervolemic și vasoconstrictor.

Efectul vasoconstrictor al vasopresinei se manifestă la concentrații mari, astfel că rolul ei în reglarea presiunii pe această cale în condiții normale este discutabil. Intervine prin vasoconstricție probabil în starea de șoc sau după hemoragii. Rolul ei important hipertensor constă în calitatea de hormon volemic.

Sistemul renină-angiotensină. Rinichiul conține o substanță vasoconstrictoare (Tiegerstädt și Bergman, 1898), renina, stimulată de ischemia renală, cum s-a constatat prin pensarea arterei renale care provoacă hipertensiune (Goldblatt, 1947).

Renina este secretată de celulele juxtaglomerulare din aparatul juxtaglomerular (fig. 2.112), cum reiese din confruntarea procesului de secreție cu prezența granulațiilor și localizarea anticorpilor fluorescenți antireninici. Renina este o enzimă proteolitică. Are o greutate moleculară în jur de 50 000.

Activează angiotensinogenul plasmatic (hipertensinogenul) (Braun-Menendez), pe care îl transformă în angiotensină I (hipertensină) care se transformă sub acțiunea *enzimei de conversie* (prezentă în parechimul pulmonar

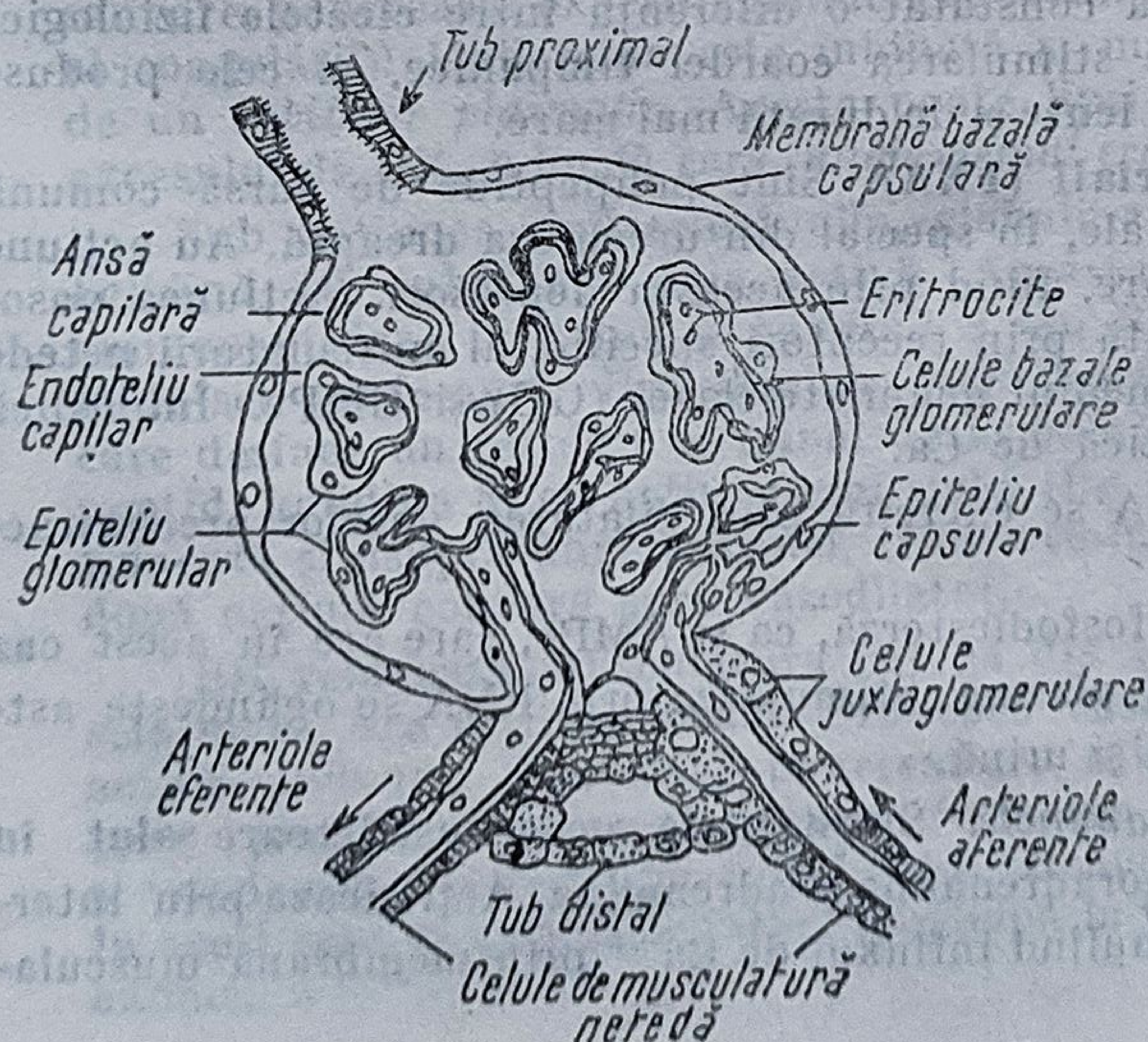
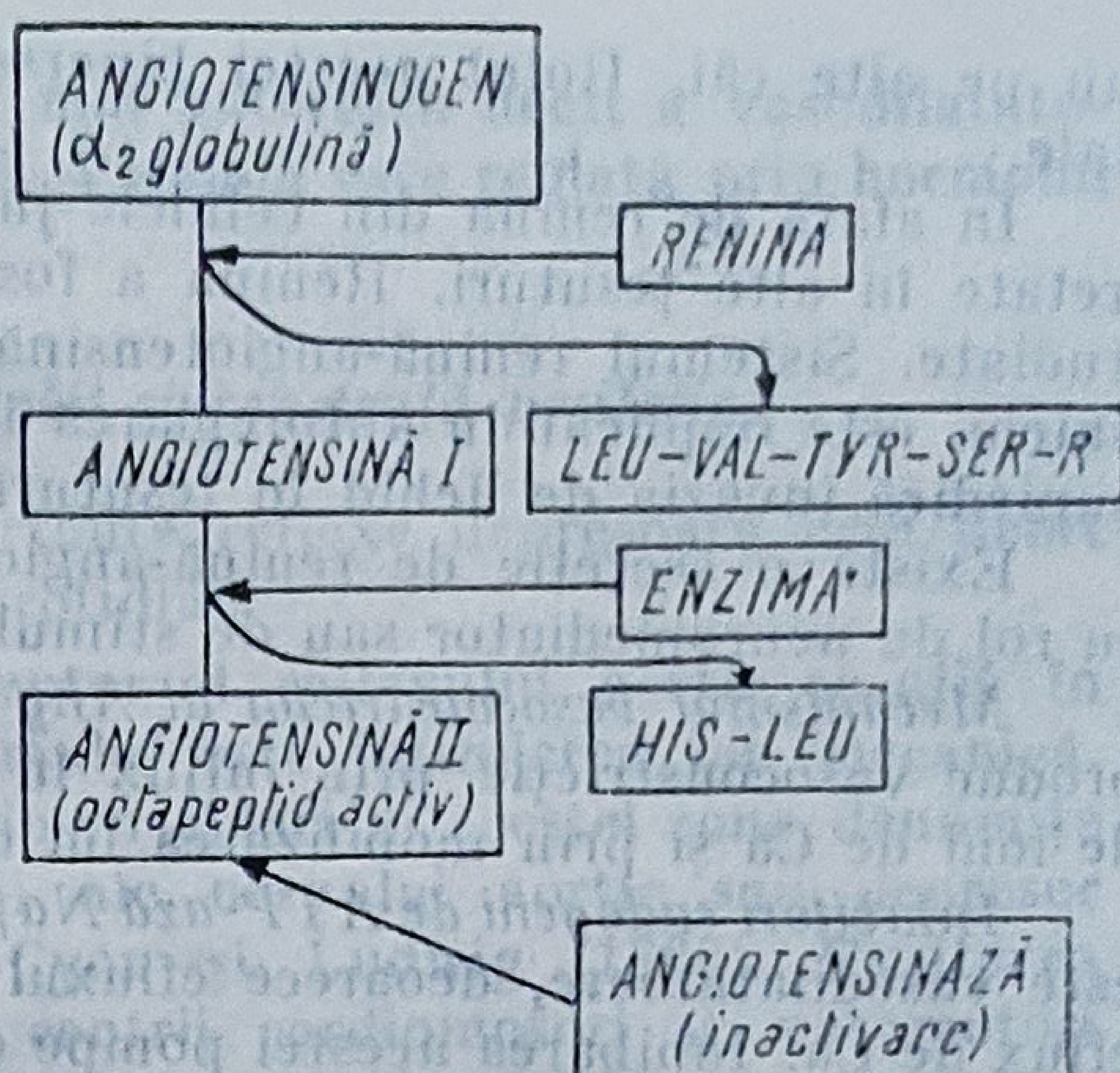


Fig. 2.112 — Aparatul juxtaglomerular.

Fig. 2.113 — Activarea angiotensinei.



şi în alte ţesuturi) în angiotensină II, substanţă activă cu importantă acţiune vasoconstrictoare. Este inactivată în plasmă de angiotensinază (fig. 2.113)

Acţiunea ei se exercită pe musculatura netedă a microcirculaţiei (arteriole, musculatură netedă aferentată circulaţiei capilare, venule) şi prin intermediul unor receptori angiotensinici. Secreţia de renină este stimulată de noradrenalina şi adrenalina care acţionează prin intermediul receptorilor beta$_1$ din membrana celulelor juxtaglomerulare. Acţiunea beta-receptorilor se exercită şi la acest nivel prin intermediul adenilatciclazei şi a AMPc, în calitate de al doilea mesager. AMPc produce reacţii în cascadă prin care formează în cele din urmă enzime corespunzătoare sintezei de renină. Secreţia de renină poate fi inhibată de betablocanţi, ca propranololul.

Renina poate fi eliberată şi prin colabarea pereţilor arteriolei aferente care conţin celulele juxtaglomerulare (Thobias, 1960), cînd presiunea arterială sistemică scade din cauze diferite. Celulele juxtaglomerulare sînt deci în acest caz şi receptor şi efector, aspect mai special de reglare.

Stimulatoare de renină este şi scăderea concentraţiei de sodiu din *macula densa*, prin deprivare salină sau în boala Addison. Cînd sistemul renină-angiotensină este activat pe cale simpatică (efort fizic, hipertermie excesivă, hipoxie hipobarică) asupra vaselor acţionează convergent ca vasoconstrictoare şi noradrenalina şi adrenalina. Hipoxia ce apare prin ischemie este un stimul local al secreţiei de renină.

Angiotensina II stimulează secreţia de aldosteron. Acesta reţine la nivel renal sodiul şi elimină potasiul. Excesul de sodiu plasmatic are efect hipervolemic care contribuie, alături de vasoconstricţie, la un efect presor. În acelaşi timp creşterea concentraţiei de Na plasmatic şi consecutiv din *macula densa* inhibă printr-un *feedback* negativ secreţia de renină.

În sindromul Cohn (hiperaldosteronism primar + hipertensiune + secreţie scăzută de renină) secreţia de renină este inhibată deoarece în *macula densa* pătrunde o cantitate mai mare de Na.

Activarea sistemului renină-angiotensină. Concentraţia plasmatică a angiotensinei creşte în efortul fizic, în hipertermie, ortostatism, gravitaţie longitudinală pozitivă (+Gz) ca şi după hemoragii sau şoc, prin activarea SNVS

sau pe alte căi. Rolul acestei hipersecreţii este menţinerea presiunii arteriale.

În afară de renina din celulele juxtaglomerulare, există şi *izorenine*, secretate în alte ţesuturi. Renina a fost depistată în majoritatea ţesuturilor studiate. Sistemul renină-angiotensină din ţesuturile extrarenale, ca şi din rinichi, este implicat în autoreglarea locală a circulaţiei, ca un mecanism ce împiedică invazia de lichid în ţesuturi.

Există o secreţie de renină-angiotensină şi în sistemul nervos central cu rol de neuromediator sau de stimulator al echilibrului hidromineral.

Mecanismul vasoconstrictor al Ang II şi al vasopresinei (VP). Ang II şi VP produc vasoconstricţie prin influx în musculatura netedă vasculară (MNV) de ioni de Ca şi prin mobilizarea lui din depozitele intracelulare.

Inhibitori endogeni de ATP-ază Na/K. ATP-aza Na/K din sarcolema MNV este vasodilatatoare, deoarece efluxul de Na din celulă antrenează şi un eflux de Ca. Inhibarea acestei pompe de către steroizii digitalici, ca oubaina, este de mult cunoscută. Retenţia de Ca în MNV, ca şi în miocard (prin care se explică acţiunea inotrop pozitivă a steroizilor digitalici) produce vasoconstricţie. *Asemenea substanţe inhibitoare de ATP-ază Na/K sînt sintetizate şi în organism.* Acestea sînt de mai multe feluri, steroizi asemănători structural cu glucozizii cardiaci (denumite *oubain like factors* — OLF) dar şi acizii graşi nesaturaţi, lipofosfatidil-colina şi poate alte substanţe, diferite deci ca structură chimică dar cu acelaşi efect vasoconstrictor.

Inhibitori de ATP-ază Na/K acţionează şi la alte niveluri, ca în nefron, unde inhibînd ATP-aza Na/K din membrana bazală laterală a nefrocitelor din tubul proximal, determină eliminarea unui exces de Na urinar, efect hipovolemic asemănător, dar pe altă cale, cu al FNA. Inhibitorii de pompă de Na/K sînt însă, spre deosebire de FNA, vasoconstrictori şi nu vasodilatatori ca FNA. Concentraţia inhibitorilor de ATP-ază este crescută în unele tipuri de hipertensiune prin efectul vasoconstrictor, ce este predominant faţă de cel hipovolemic (prin depleţie de Na).

Prostaglandinele. Sînt substanţe ce provin din acizii graşi nesaturaţi (arahidonic) conţinute în spermă. plămîni, rinichi, creier şi alte ţesuturi. Există trei grupuri principale de prostaglandine : PGA, PGE şi PGT. Cele din primele două grupe sînt depresoare, din ultima presoare.

Au şi numeroase alte efecte. Astfel deprimă secreţia gastrică, dilată bronhiolele, inhibă diureza produsă de HAD, contractă uterul, dilată pupila ş.a.m.d.

REGLAREA PRESIUNII SÎNGELUI

Presiunea arterială se află permanent sub influenţa factorilor nervoşi şi umorali, care o menţin constantă sau o modifică în funcţie de necesităţile tisulare de oxigen. Există în acest sens mecanisme depresoare (hipotensive) şi presoare (hipertensive). Scăderea presiunii este produsă prin scăderea debitului cardiac (frecvenţă × volum bătaie) a rezistenţei periferice şi a volemiei, iar creşterea prin mecanisme contrarii. Debitul cardiac şi rezistenţa periferică sînt reglate prin centrii vasomotori şi cardiomotori bulbari. Între centrii cardiomotor şi vasomotor există relaţii sinergice, iar în cadrul aceluiaşi centru, între zona excitatoare şi inhibitoare relaţii antagoniste. Concomitent cu excitarea centrului cardioinhibitor bulbar este inhibat cel cardioaccelerator.

Influenţa centrilor vasoconstrictori este mai puternică decît a vasodilatatorilor şi acţiunea lor este mai generalizată. Volemia este reglată prin hormonii volemici.

Reflexe presoreglatoare prin debit şi rezistenţă periferică

Reflexe depresoare. Cele mai importante reflexe depresoare prin debit şi rezistenţă sînt cel aortic şi cel sinocarotidian.

Reflexul depresor aortic. Cîmpul receptor al reflexului aortic se află în ventriculul stîng şi crosa aortei, iar stimulul este întinderea lor mecanică. Formaţiunile receptoare din pereţii cardio-vasculari ai acestei zone, denumite preso- sau baroreceptori, sînt terminaţii ale nervului aortic sau depresor cardiac, ramură a vagului descrisă de Cyon şi Ludwig (1866). Excitarea lor generează impulsuri care ajung la centrii cardiomotori şi vasomotori bulbari. De aici pleacă impulsuri vagale cardioinhibitoare şi vasodilatatoare datorită inhibării centrului vasoconstrictor. Bradicardia şi vasodilataţia consecutivă scad presiunea arterială sistemică.

Stimularea acestui nerv depresor prin întinderea porţiunii iniţiale a aortei în urma creşterii presiunii arteriale reiese din frecvenţa crescută a curenţilor de acţiune în decursul fiecărei sistole (fig. 2.114).

Reflexul depresor sinocarotidian. Cîmpul receptor al acestui reflex se află în sinusul carotidian, situat la nivelul bifurcaţiei carotidei. Prin baroreceptorii (fig. 2.115) de la acest nivel sînt transmise impulsuri centrilor vasomotori şi cardiomotori printr-o ramură a glosofaringianului, nervul depresor Hering. Aceşti baroreceptori sînt stimulaţi de creşterea presiunii sîngelui şi întinderea sinusului carotidian.

Zona sinocarotidiană are o receptivitate maximă în jurul tensiunii normale. În hipertensiune se produce însă o reajustare a acestui sistem reglator astfel încît receptivitatea maximă se situează în jurul acestei hipertensiuni.

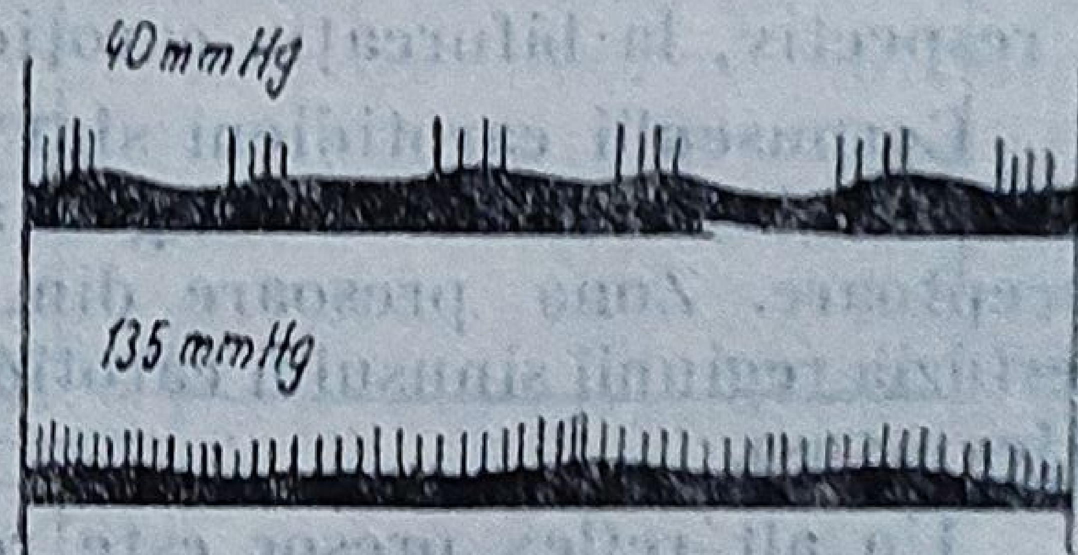


Fig. 2.114 — Curenţii de acţiune din nervul carotidian de iepure (Ganong).

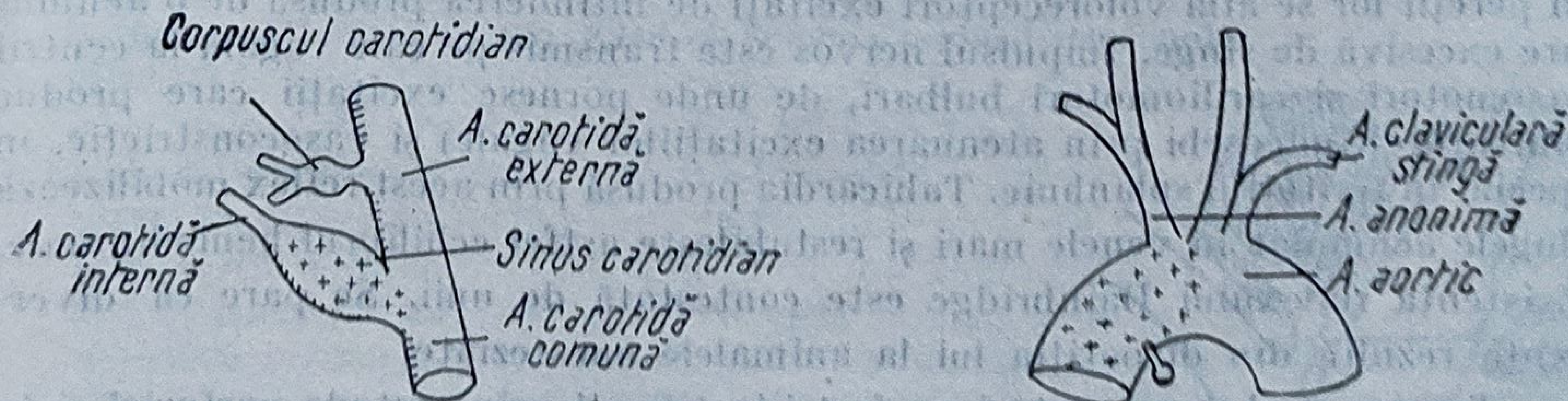


Fig. 2.115 — Baroreceptorii (x) din zona sinocarotidiană şi aortică (Ganong).

Influența centrilor vasoconstrictori este mai puternică decît a vasodilatatorilor și acțiunea lor este mai generalizată. Volemia este reglată prin hormonii volemici.

Reflexe presoreglatoare prin debit și rezistență periferică

Reflexe depresoare. Cele mai importante reflexe depresoare prin debit și rezistență sînt cel aortic și cel sinocarotidian.

Reflexul depresor aortic. Cîmpul receptor al reflexului aortic se află în ventriculul stîng și crosa aortei, iar stimulul este întinderea lor mecanică. Formațiunile receptoare din pereții cardio-vasculari ai acestei zone, denumite preso- sau baroreceptori, sînt terminații ale nervului aortic sau depresor cardiac, ramură a vagului descrisă de Cyon și Ludwig (1866). Excitarea lor generează impulsuri care ajung la centrii cardiomotori și vasomotori bulbari. De aici pleacă impulsuri vagale cardioinhibitoare și vasodilatatoare datorită inhibării centrului vasoconstrictor. Bradicardia și vasodilatația consecutivă scad presiunea arterială sistemică.

Stimularea acestui nerv depresor prin întinderea porțiunii inițiale a aortei în urma creșterii presiunii arteriale reiese din frecvența crescută a curenților de acțiune în decursul fiecărei sistole (fig. 2.114).

Reflexul depresor sinocarotidian. Cîmpul receptor al acestui reflex se află în sinusul carotidian, situat la nivelul bifurcației carotidei. Prin baroreceptorii (fig. 2.115) de la acest nivel sînt transmise impulsuri centrilor vasomotori și cardiomotori printr-o ramură a glosofaringianului, nervul depresor Hering. Acești baroreceptori sînt stimulați de creșterea presiunii sîngelui și întinderea sinusului carotidian.

Zona sinocarotidiană are o receptivitate maximă în jurul tensiunii normale. În hipertensiune se produce însă o reajustare a acestui sistem reglator astfel încît receptivitatea maximă se situează în jurul acestei hipertensiuni.

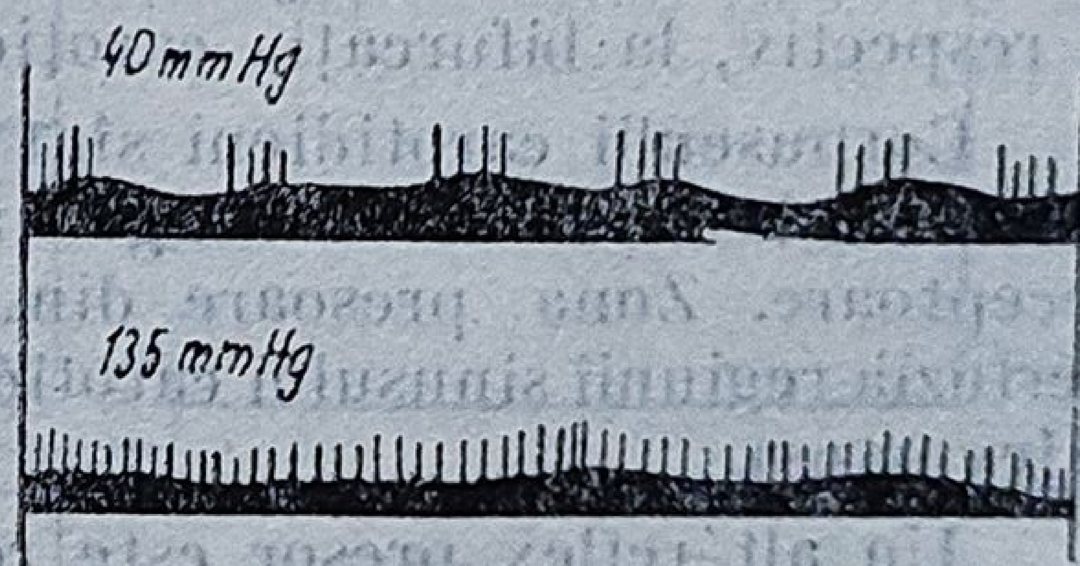


Fig. 2.114 — Curenții de acțiune din nervul carotidian de iepure (Ganong).

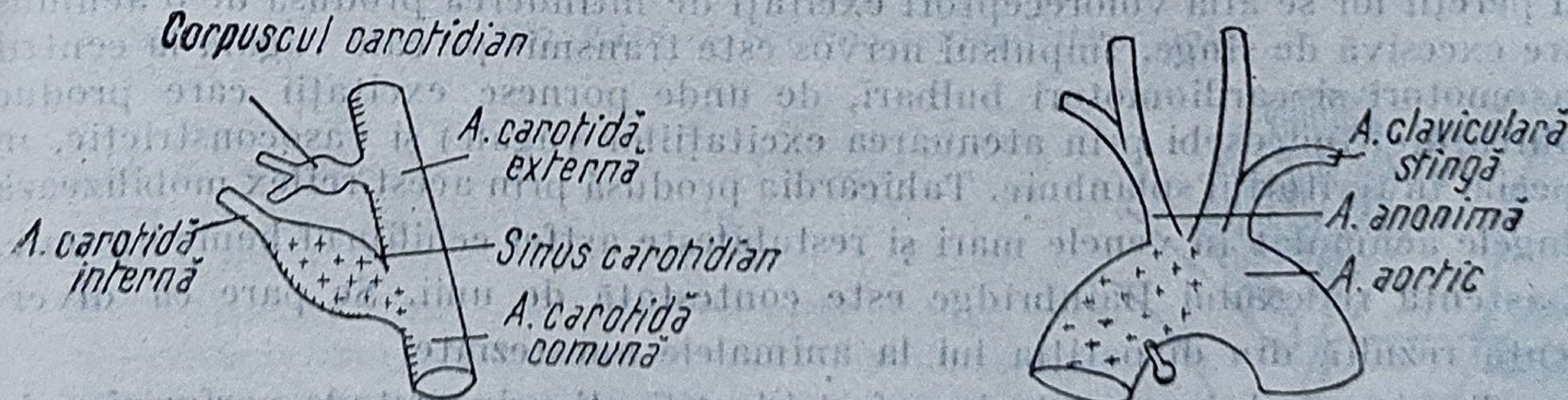


Fig. 2.115 — Baroreceptorii (x) din zona sinocarotidiană și aortică (Ganong).

Reflexul Bezold-Jarisch. Se presupune că stimularea chimică a arterelor coronare produsă prin intermediul unei substanțe generate de necroza tisulară, provoacă o scădere a tensiunii arteriale. Intervenția acestui reflex, denumit Bezold-Jarisch, a fost incriminată în prăbușirea tensională din infarctul miocardic. Experimental acest reflex poate fi produs prin injecția în coronare de veratridină, un produs farmaceutic.

Reflexul depresor atrial. Dilatarea atriului drept provoacă bradicardie și hipotensiune sistemică. La acest nivel există două tipuri de voloreceptori, A și B. Primii sînt stimulați în decursul fiecărei sistole iar ultimii de gradul de umplere atrială. Frecvența impulsului generat de stimularea receptorilor B crește — printr-un aflux venos sporit — în cursul aspirației toracice, ceea ce înseamnă că ei sînt receptori de întindere (voloreceptori). Efectul bradicardic și vasodilatația pe care o provoacă stimularea receptorilor B reduc afluxul venos, restabilind echilibrul hemodinamic.

Reflexul depresor oculo-cardiac sau Dagnini-Aschner constă în bradicardia produsă prin compresiunea digitală a globilor oculari. Calea aferentă este trigeminală, iar cea eferentă vagală. Și stimularea de o anumită intensitate a altor zone trigeminale sau senzoriale pe alte căi eferente produce bradicardie, ca, de exemplu, stimulii durcroși produși prin manevre dentare.

Reflexul mezenteric. Excitarea receptorilor mezenterici, produce bradicardie sau chiar stop cardiac, reflex demonstrat pe broască ; se produce și la om după un impact mecanic în regiunea abdominală (fig. 2.116).

Bradicardie se întîlnește și în răul de mișcare (de mare ș.a.) datorită unor excitații labirintice care cresc tonusul vagal. În general senzațiile de greață sau vărsătura sînt însoțite de bradicardie.

Reflexe presoare. În zona reflexogenă aortică și sinocarotidiană există și *chemoreceptori* a căror excitare produc efecte presoare. Ei sînt stimulați de componente chimice ale sîngelui de creștere pCO_2, a concentrației de hidrogen-ioni și de hipoxie. Chemoreceptorii se află în corpusculii aortici (*glomus aorticum*) și carotidieni (*glomus caroticum*) de natură cromafină, situați în aortă și respectiv, la bifurcația carotidei (fig. 2.117).

Corpusculii carotidieni sînt străbătuți de artera occipitală, care se capilarizează la acest nivel. Sîngele arterial vine astfel în contact cu formațiunile receptoare. Zona presoare din corpusculul carotidian a fost studiată prin perfuzia regiunii sinusului carotidian (fig. 2.118), de compoziție chimică diferită (Heymans).

Un alt reflex presor este reflexul *Bainbridge.* Cîmpul lui receptor este situat în pereții venei cave superioare și inferioare, la confluența cu atriul drept. În pereții lor se află voloreceptori excitați de întinderea produsă de o acumulare excesivă de sînge. Impulsul nervos este transmis pe cale vagală la centrii vasomotori și cardiomotori bulbari, de unde pornesc excitații care produc tahicardie (îndeosebi prin atenuarea excitațiilor vagale) și vasoconstricție, în special în teritoriul splanhnic. Tahicardia produsă prin acest reflex mobilizează sîngele acumulat în venele mari și restabilește astfel echilibrul hemodinamic. Existența reflexului Bainbridge este contestată de unii. Se pare că divergența rezultă din dispariția lui la animalele anesteziate.

Tensio- și chemoreceptori au fost identificați prin metoda perfuziei și în alte organe, de pildă, splină, rinichi, pancreas, intestin, capabili să modifice

CORTEX

c. vaso-dilatator

c. vaso-constrictor

Căi aferente depresoare

Căi aferente presoare

c. cardio-inhibitor

c. cardio-accelerator

acțiune locală

Adr
Ach
CO_2
H^+
hipoxii
BK

vaso-dilatație

bradicardie

tahicardie

vaso constricție

acțiune locală

Adr
Nor
serotonină
HAO(vasopresina)
Renină-angiotensină

TA↑

HAO aldo

hipo-volemie

TA

hiper volemie

HAO aldo

↓TA

	Cîmp receptor	receptori	stimuli	stimuli	receptori	Cîmp receptor	
N. Cyon-Ludwig	z aortică	baro-receptori	↑TA	CO_2, H, hipoxie	chemoreceptori	z. aortică	N. Cyon-Ludwig
	ventricul coronare	baroreceptori chemoreceptori	↑PS (?)	– " –	chemoreceptori	z. sino carotidiană	N. Hering
	atrii	baroreceptori	↑PS	↑PS	baroreceptori	vena cava sup. și inf.	n. vag
N. Hering (IX)	z. sino carotidiană	baroreceptori	↑TA	mecanici chimici	presoreceptori chemoreceptori	alte zone tisulare	
vag (X)	mezenter	preso-mecanoreceptor	mecanici				
trigemen	globi oculari	preso-mecanoreceptor	mecanici				

Durere

reflexe

DEPRESOARE PRESOARE

Fig. 2.116 — Schema reglării tensionale.

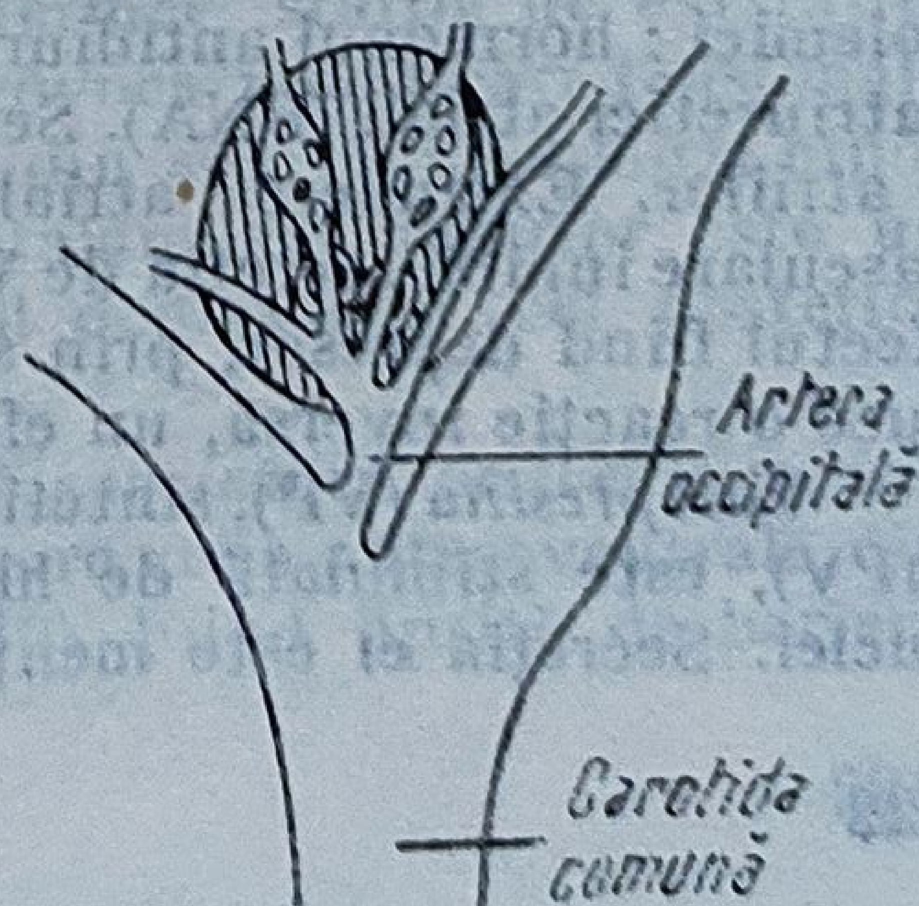


Fig. 2.117 — Corpusculul carotidian (Heymans).

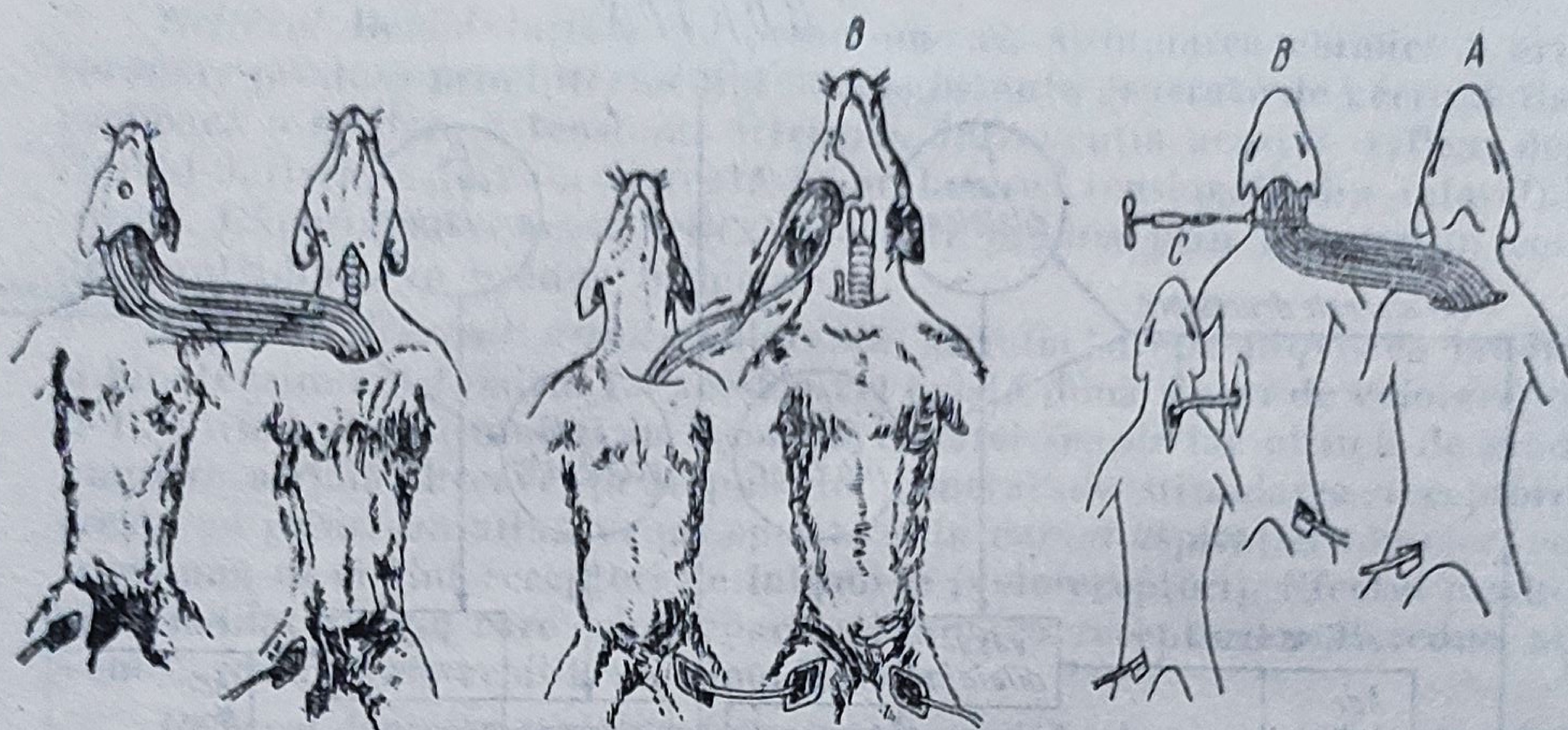


Fig. 2.118 — Importanța regiunilor depresoare: scăderea presiunii la cîinele A, mărește presiunea la la cîinele B (stînga), perfuzarea sinusului carotidian (mijloc), efect presor la cîinele C, prin catecolaminele secretate de cîinele B în urma unei presiuni scăzute în sîngele care îi irigă sinusul carotidian (Heymans).

presiunea sistolică (Bîkov, Cernigovski). Presiunea arterială se modifică și prin excitarea unor zone din afara aparatului cardio-vascular. Danielopolu a descris la om un efect presor în urma unei comprimări manuale a testiculilor.

Și excitarea teritoriului cutanat poate modifica presiunea sîngelui. O excitare mecanică ușoară scade presiunea sistemică, o excitație dureroasă puternică putînd produce lipotimie.

Manevra Valsalva. Reactivitatea vegetativă la stimularea baroreceptorilor poate fi testată prin manevra Valsalva. Aceasta constă într-o expirație forțată contra unei rezistențe. La început efortul de expirație produce o mică creștere a tensiunii arteriale (TA) datorită presiunii intratoracice exercitate asupra aortei. Ulterior, datorită comprimării venelor mari, afluxul sanguin scade, la periferie ajunge o cantitate mai mică de sînge, iar TA scade. Scăderea presiunii diminuă excitarea baroreceptorilor aortici și sinocarotidieni și presiunea sîngelui arterial crește. Întreruperea manevrei produce o nouă creștere a presiunii, mai importantă, din cauza persistenței vasoconstricției un timp după restabilirea debitului cardiac.

Hormonii volemici

Un rol important în reglarea presiunii sîngelui, alături de debitul cardiac și de rezistența periferică, îl are volemia. Ea este sub dependența hormonilor volemici: hormonul antidiuretic sau vasopresina (VP), aldosteronul și factorii natriuretici atriali (FNA). Secreția lor este influențată de starea de expansiune a atriilor. Extinderea atrială prin hipervolemia din zonele centrale cardio-vasculare inhibă secreția de VP și de aldosteron, și stimulează secreția de FNA, efectul fiind depresor, prin scăderea volemiei. Scăderea volumului atrial produce o reacție inversă, un efect presor. Hipervolemia este mai eficientă.

Vasopresina (VP), sintetizată în nucleul supraoptic (nSO) și paraventricular (nPV), este stimulată de hiperosmolaritate, care acționează asupra acestor nuclei. Secreția ei este menținută de aferențe neuronale provenite dintr-un

centru noradrenergic bulbar, neuromediatorul fiind noradrenalina. Centrul noradrenalinic bulbar întreţine un tonus de secreţie bazală de VP. Acesta poate fi inhibat prin GABA (acid gammaaminobutiric) secretat de neuroni bulbari inhibitori care sînt stimulaţi de impulsuri vagale ce provin din voloreceptorii din atriul stîng. Expansiunea atrială inhibă deci secreţia de VP şi colabarea o stimulează. Hiperdiureza ce urmează degajează zonele cardiovasculare centrale de excesul volemic. Cînd volemia scade, acest mecanism inhibitor dispare şi rezultă o retenţie volemică.

Aldosteronul este de asemenea inhibat de expansiunea volemică atrială, pe căi aferente mai puţin cunoscute. Hiposecreţia de aldosteron creşte cantitatea de Na eliminată prin urină şi scade presiunea osmotică a plasmei. Hiperdiureza care urmează moderează hipervolemia.

Factorii natriuretici atriali (FNA) sînt secretaţi de cardiocitele din urechiuşa dreaptă, atunci cînd aceasta este întinsă prin exces volemic. Hiperdiureza şi hipernatriureza pe care o provoacă au efect hipovolemic.

Expansiunea atriilor prin hipervolemie inhibă deci secreţia de VP şi de aldosteron şi stimulează secreţia de FNA, rezultînd un efect convergent hipovolemic, prin eliminarea renală a unui exces hidric şi de Na.

Hiposecreţia de VP şi de aldosteron sînt incluse în reflexul Henry-Gauer, ce constă în hiperdiureza produsă de expansiunea atriului stîng, cu o cale aferentă nervoasă şi una eferentă hormonală, fiind deci o reacţie neuro-hormonală. Secreţia de FNA nu cunoaşte decît calea efectoare, fiind produsă exclusiv prin efectul mecanic exercitat prin extensie pe cardiocite.

Acest mecanism depresor, la care participă cei trei hormoni volemici, intervine în imersie, prin trecerea din orto- în clinostatism, în primele momente de imponderabilitate ş.a., contribuind la o nouă echilibrare volemică. Cînd volumul atrial este micşorat, ca prin trecere din clino- în ortostatism, după hemoragii sau prin acceleraţie longitudinală pozitivă (+Gz) secreţia de VP şi de aldosteron este stimulată şi cea de FNA este inhibată, efectul fiind presor, prin hipodiureză şi hipervolemie.

Influenţe encefalice suprabulbare pe presiunea arterială

Presiunea sîngelui este menţinută constantă prin reflexe bulbare cardiomotoare şi vasomotoare determinate de impulsuri din diferite zone reflexogene periferice. Prin centrii bulbari sau prin alte căi presiunea sîngelui este influenţată de excitarea unor zone corticale din regiunea orbitofrontală, temporală anterioară, a girusului cingulat. Importanţa cortexului cerebral rezultă din faptul că reacţii tensionale pot fi chiar condiţionate (Danielopolu, 1924). Pregătirea pentru un efort fizic creşte presiunea sîngelui pe cale reflex condiţionată, prin stimulare simpatică. Emoţiile puternice, stările de excitaţie, de nelinişte, de groază, furie, pot de asemenea provoca modificări tensionale prin intermediul unor centri nervoşi subcorticali din sistemul limbic şi hipotalamus care formează creierul emoţional. Hipotalamusul anterior este un centru de integrare parasimpatic, deci cu un rol depresor şi cel posterior simpatic, deci cu un rol presor.

Rolul ventriculului al 3-lea şi a unor zone hipovolemice periventriculare. Un rol important în reglarea presiunii arteriale îl are zona anteroventrală din ...ul ventriculului al 3-lea (AVV3) (Johnson, 1970). Fiind lipsită de barieră

hemato-encefalică, este reactivă atît la influența unor substanțe provenite din sînge, cît și la unele conținute în LCR. Sînt presoare prin AVV3, angiotensina II (Ang II), hipersalinitatea ca și gama-MSH-ul. Acțiunea presoare centrală a Ang II se exercită prin stimularea senzației de sete și a apetitului de sare, prin stimularea secreției de vasopresină (VP) și paralel, prin stimularea sistemului nervos simpatic prin căi vasopresinergice și poate ocitocinergice cu origine în neuronii parvocelulari din n. paraventricular. Axonii acestora stimulează centrii simpatici din mezencefal. De aici pornesc căi efectoare simpatice prin care se stimulează receptorii adrenergici alfa$_1$ vasculari și beta$_1$ cardiaci. Tot în hipotalamus acționează factorii natriuretici circulanți sau locali, care au acțiune contrară, depresoare, deoarece inhibă setea și apetitul de sare ca și secreția de VP. Atît Ang II cît și FNA au deci fiecare în parte acțiuni pe două căi convergente, una periferică, pe vase și pe rinichi, și una centrală. Acțiunile Ang II și a FNA sînt antagoniste (fig. 2.119).

ADAPTAREA CIRCULAȚIEI LA EFORT

Cînd organismul se pregătește de un efort, în special sportiv, survin o serie de modificări care interesează în primul rînd aparatul cardio-vascular și respirator, ansamblul lor realizînd starea de start. Se produc astfel tahicardie, vasoconstricție splanhnică și, în consecință, o hipertensiune mai mult sau mai puțin accentuată, ca și hiperventilație. Starea de start este caracteristic manifestă cînd un concurent așteaptă semnalul de plecare, de unde derivă și denumirea. La baza acestor reacții se află un mecanism reflex-condiționat de ambianță și de anticipare psihică a efortului.

Circulația este apoi ajustată la noile condiții printr-un impuls din zona motorie corticală care comandă pe o cale directă o vasoconstricție generalizată. Prin intermediul unor stațiuni de releu din hipotalamusul anterior, mezencefal și măduvă se produce și o vasodilatație locală în mușchiul activat.

Odată cu efortul fizic intervin reacții de adaptare pentru consumul crescut de oxigen, ce interesează presiunea sistolică, care crește mult. Efectul presor este produs de hipoxie, exces de CO_2 și H^+ care stimulează centrii encefalici și zonele reflexogene presoare și în cele din urmă sistemul simpatoadrenergic. Concomitent este stimulată și respirația, ceea ce contribuie la optimizarea aportului de oxigen. În aceste reacții intervin și impulsuri proprioceptive din mușchi și tendoane și cele chimice din mușchi (reflexul Loven).

CO_2 și H^+ produc local o vasodilatație în musculatura activă și consecutiv rezistența periferică scade. Presiunea diastolică este astfel menținută la valori mici. Crește deci presiunea pulsului.

Prin intensificarea respirației și a circulației încă de la începutul efortului excesul de CO_2 și de H^+ este înlăturat, asigurîndu-se hematoza printr-un aport suplimentar de oxigen. Centrii cardiomotori, vasomotori și respiratori sînt stimulați în măsura în care în organismul activ se acumulează metaboliți (CO_2, H^+) prin intermediul zonelor reflexogene chemoreceptoare aortice și sinocarotidiene.

Vasodilatația locală produsă de acumularea de bioxid de carbon, hidrogen-ioni și hipoxie îndreaptă sîngele spre țesutul muscular activ. Această vasodilatație explică, cum s-a amintit, menținerea la nivel scăzut a presiunii diastolice. Un efect vasodilatator îl are și creșterea *temperaturii* în mușchiul activ.

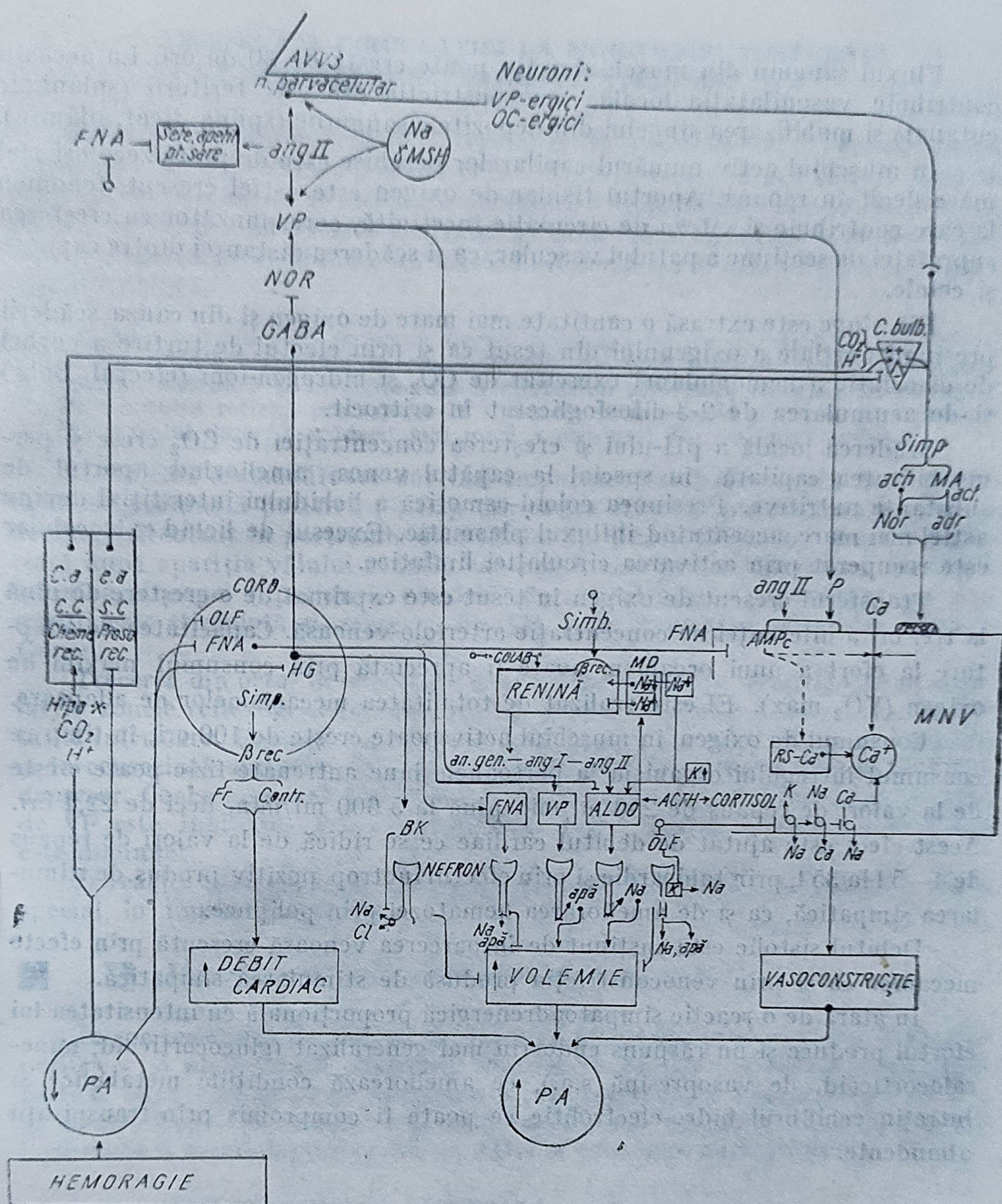


Fig. 2.119 — Schiță a mecanismelor neuro-hormonale presoare, activate după sîngerare acută, prin debit cardiac, vasomotricitate și volemie → — stimulare ; ⊣ — inhibare ; P.A. — presiunea arterială ; hipox. — hipoxie ; rec. — receptori ; c.a. și c.c. — corpusculi aortici și corpusculi carotidieni ; e.a. și s.c. — zona depresoare aortică și sinocarotidiană ; FNA — factori natriuretici atriali ; ang. — angiotensină ; ang-gen — angiotensinogen ; AVV3 — zona antero-ventrală a ventriculului 3 ; VP — vasopresină ; OC — ocitocină ; Nor — noradrenalină ; adr. — adrenalină ; ach — acetilcolină ; OLF — oubain like factors = factori endogeni cu efect oubainic ; H.G. — zona reflexogenă în atriu sting pentru reflexul Henry-Gauer ; Fr. — frecvență cardiacă ; contr. — contractilitate cardiacă ; colab. — colaborare vasculară a arteriolei glomerulare aferente ; c. bulb. — centri bulbari cardio- și vasomotori stimulatori (+) și inhibitori (—) ; Simp. — sistem neuro-vegetativ simpatic ; MA — medulo-adrenală ; MNV — musculatură netedă vasculară ; RS — reticul sarcoplasmatic ; ALDO — aldosteron ; MD — *macula densa*.

Fluxul sanguin din mușchiul activ poate crește de 30 de ori. La aceasta contribuie vasodilatația locală, vasoconstricția din alte teritorii (splanhnic cutanat) și mobilizarea sîngelui din depozitele sanguine (splină, ficat, plămîn).

În mușchiul activ numărul capilarelor deschise este de peste zece ori mai mare decît în repaus. Aportul tisular de oxigen este astfel crescut, fenomen la care contribuie și viteza de circulație încetinită, corespunzător cu creșterea suprafeței de secțiune a patului vascular, ca și scăderea distanței dintre capilare și celule.

Din sînge este extrasă o cantitate mai mare de oxigen și din cauza scăderii presiunii parțiale a oxigenului din țesut ca și prin efectul de turtire a curbei de disociație a hemoglobinei exercitat de CO_2 și hidrogen-ioni (efectul Bohr) și de acumularea de 2-3-difosfoglicerat în eritrocit.

Scăderea locală a pH-ului și creșterea concentrației de CO_2 cresc și permeabilitatea capilară, în special la capătul venos, ameliorînd aportul de substanțe nutritive. Presiunea coloid-osmotică a lichidului interstițial devine astfel mai mare, accentuînd influxul plasmatic. Excesul de lichid extracelular este recuperat prin activarea circulației limfatice.

Transferul crescut de oxigen în țesut este exprimat de o creștere de pînă la trei ori a diferenței de concentrație arteriolo-venoasă. Capacitatea de adaptare la efort a unui organism poate fi apreciată prin consumul maxim de oxigen (VO_2 max). El este realizat de totalitatea mecanismelor de adaptare.

Consumul de oxigen în mușchiul activ poate crește de 100 ori, în timp ce consumul întregului organism la persoanele bine antrenate fizic poate crește de la valori de repaus de 250 ml/min pînă la 5 600 ml/min, deci de 22,4 ori. Acest efect este ajutat de debitul cardiac ce se ridică de la valori de repaus de 4—5 l la 35 l, prin tahicardie și prin efectul inotrop pozitiv produs de stimularea simpatică, ca și de ameliorarea hematozei prin polipnee.

Debitul sistolic este susținut de întoarcerea venoasă crescută prin efecte mecanice ca și prin venoconstricția produsă de stimularea simpatică.

În afară de o reacție simpatoadrenergică proporțională cu intensitatea lui efortul produce și un răspuns endocrin mai generalizat (glucocorticoid, mineralocorticoid, de vasopresină ș.a.), ce ameliorează condițiile metabolice și întreține echilibrul hidro-electrolitic ce poate fi compromis prin transpirații abundente.

ADAPTAREA CIRCULAȚIEI ÎN HEMORAGII

Scăderea cantității de sînge circulant în urma unei hemoragii declanșează o ripostă presoare, mediată de toate zonele reflexogene, rolul cel mai important avîndu-l cea sinocarotidiană. Organismul poate să suporte o pierdere de 35—45% din cantitatea de sînge circulant. În hemoragii are loc și o reacție antidiuretică, prin intermediul HAD, aldosteronică sau angiotensinică, ce menține homeostazia tensională.

ADAPTAREA CIRCULAȚIEI LA MODIFICĂRI POSTURALE ȘI LA SOLICITĂRI SUPRAGRAVITAȚIONALE

Reflexele cardio-vasculare intervin și în reechilibrarea hemodinamică modificată de schimbarea poziției corpului. Prin trecerea din clinostatism în ortostatism se produce la început o deplasare a sîngelui spre membrele pelvine, scăzînd presiunea în arterele centrale. În consecință excitarea presoceptorilor aortici și sinocarotidieni diminuă scăzînd influența lor depresoare, iar tensiunea este restabilită.

Cîinii cărora li s-au secționat nervii depresori își pierd cunoștința dacă trec brusc din poziție orizontală în cea verticală, datorată scăderii necontrabalansate a presiunii sistemice și în consecință a circulației cerebrale. Deficitul mecanismului de adaptare reflexă predispune la lipotimie prin această schimbare de poziție a organismului datorită scăderii mai mari a presiunii din teritoriul cerebral.

Modificări asemănătoare dar mai importante se produc prin hipergravitație longitudinală pozitivă (+Gz), din cauza creșterii proporționale a masei de sînge circulant în porțiunile declive. La om limita toleranței poate fi apreciată după apariția vălului cenușiu sau negru care perturbă vederea, ce apare înaintea sincopei (lipotimiei, pierderii de cunoștință). Concomitent cu alte reacții este stimulată și secreția de VP, prin inversarea reflexului Henry-Gauer.

Trecerea din orto- în clinostatism are efecte contrare. Sîngele este acumulat în zonele reflexogene centrale prin creșterea afluxului venos din extremitățile inferioare. Rezultă o creștere a presiunii în zonele reflexogene centrale și în consecință sînt stimulați baroreceptorii aortici și sinocarotidieni cu efect depresor. Concomitent sînt stimulați voloreceptorii din atriul stîng și secreția de VP este inhibată. Prin hiperdiureza astfel realizată volumul de sînge este diminuat.

O reacție asemănătoare dar mai importantă survine prin imersie și în special în imponderabilitate.

Mecanisme hemodinamice de compensare în șoc

În șoc tensiunea se prăbușește datorită deficienței cardiace, vasodilatației periferice și abdominale, stagnării sîngelui în capilare și extravazării plasmatice. Hipotensiunea este compensată prin intervenția mecanismelor reflexe de homeostazie tensională ca și prin reacții mai complexe în care un rol important îl ocupă hipersecreția de ADH și activarea angiotensinei.

HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ

Hipertensiunea arterială (HT) este o creștere mai mult sau mai puțin stabilizată peste 140/90 mmHg, a presiunii din circulația sistemică. Este o afecțiune frecventă, întîlnită îndeosebi la vîrstă mai înaintată.

Consecințele pot fi grave, pentru că în cele din urmă miocardul, supus unei îndelungate suprasarcini, este afectat. HT produce o hipertrofie ventriculară stîngă și ischemie miocardică, deoarece consumul de oxigen depinde mai mult de presiunea pe care o întîmpină ejecția decît de debit, și pentru că vascularizația nu se dezvoltă corespunzător. În raport cu cauza, există mai multe feluri de HT.

HT esențială sau idiopatică este produsă de o vasoconstricție periferică, din cauze necunoscute. Este cea mai frecvent întîlnită (80%).

HT neurogenă este produsă prin diferite mecanisme nervoase. Unii o încadrează în hipertensiunea esențială. De această categorie aparține HT produsă de solicitări nervoase excesive și îndelungate de natură diferită.

Experimental la cîini a putut fi obținută o hipertensiune neurogenă prin provocarea unor nevroze prin elaborarea de reflexe condiționate ce suprasolicită procesele de diferențiere sau cu ajutorul unor excitații conflictuale, ca, de exemplu, condiționarea unui reflex alimentar prin stimuli dureroși (Havlicek). Hipertensiunea poate apărea și la șobolanii supuși la zgomote intense.

HT apare și prin *secționarea celor patru nervi depresori*. Ea se stabilizează însă rareori și nu se întrevede o corespondență clinică prin deficitul reacțiilor depresoare, acestea fiind chiar mai intense.

Pheocromocitomul este produs de o hipertrofie a țesutului cromafin meduloadrenal urmată de o hipersecreție catecolaminică. Este diagnosticat după accesele paroxistice de hipertensiune cu valori mari și prin creșterea concentrației sanguine de noradrenalină, de adrenalină sau a ambelor. Poate fi tratată chirurgical prin extirparea țesutului hiperplazic.

Hipertensiunea renală. Rinichiul are un rol important în homeostazia tensională. Poate genera HT prin secreție de renină dar și pe alte căi. La HT produsă de renină contribuie atît efectul vasoconstrictor al angiotensinei II cît și secreția crescută de aldosteron pe care aceasta o provoacă. HT produsă prin pensarea arterei renale, încapsulare sau clinic prin afectarea circulației renale, poate fi înlăturată prin ablația rinichiului interesat, pentru că este îndepărtată sursa de renină. HT se poate întîlni și la bolnavi cu rinichi blocați la care sîngele este epurat prin dializă. Nu totdeauna însă o secreție mare de angiotensină este însoțită de hipertensiune.

În *coarctația aortei*, afecțiune în care este stricturat istmul aortic, rinichiul este insuficient irigat și ischemia renală generează HT prin intermediul reninei. Chiar dacă hipertensiunea nu este generalizată, presiunea sîngelui în jumătatea superioară a corpului este crescută datorită rezistenței din istmul aortei.

Din țesutul renal au fost obținute, cum s-a văzut, și prostaglandine, ca și alte substanțe depresoare. Țesutul renal conține și angiotensinază. Prezența lor subliniază rolul hipotensiv al rinichiului sănătos. El explică într-o oarecare măsură hipertensiunea care se poate produce după nefrectomie.

Rinichiul intervine în homeostazia tensională și prin funcția lui de *depleție hidrominerală*. Volemia, factor important de determinare a presiunii arteriale, este menținută de capacitatea de depleție hidrominerală a rinichiului. Dacă suprafața de filtrare glomerulară este redusă cu mai mult de 75% apare o HT prin retenție hidrică în patul vascular. Volemia poate fi păstrată totuși printr-un regim hidric moderat și declorurat. Un exces de sare sau aldosteron, care reține sodiul, crește prin hipervolemie presiunea sîngelui. Suprimarea surplusului de sare și apă după un interval mai scurt restabilește presiunea sanguină. Dacă acesta este administrat mai îndelungat, se instalează o HT ireversibilă, datorită vasoconstricției arteriale care apare ca o reacție locală ce apără țesuturile de invazia hidrică și care se permanentizează.

În consecință *rinichiul este corelat cu homeostazia tensională prin intermediul reninei, prin sinteza și eliberarea unor factori depresori și prin rolul lui de depleție hidrosalină.*

Boala Cohn sau *hiperaldosteronismul primar* constă într-o HT datorată retenției de sodiu și hipervolemiei, secreția de renină este scăzută. *Hiperaldosteronismul secundar* se datorează unei secreții primare de renină și secundare de aldosteron, ce produc HT.

Sindromul *Cushing* caracterizat prin hiperfuncție glucocorticoidă, poate fi însoțit de hipertensiune prin retenție de Na. Există și un reflex Cushing, în care HT este produsă de comprimarea vaselor cerebrale. Excesul de sare (NaCl) are în general un rol important în patogenia HT, cum rezultă și din faptul că la populațiile cu dietă deficitară în Na, HT este rar întîlnită. O dietă desalinizată este o recomandare terapeutică curentă în HT.

În HT sînt implicați și numeroși alți factori identificați mai recent care contribuie în condiții fiziologice la reglarea volemiei și a vasomotricității. Un efect hipertensiv îl poate astfel avea și hipersecreția de inhibitori de ATP-ază Na/K prin vasoconstricția pe care o provoacă în pofida unei eliminări crescute de Na. Pacienții cu HT esențială pot să prezinte în ser valori foarte mari de „digitală endogenă". HT „esențială" poate fi produsă și prin alte multiple mecanisme, pe cale încă de a fi elucidate.

CIRCULAȚII LOCALE CU CARACTER PARTICULAR

Circulația coronară

Afectarea circulației coronare este marcată de tulburări ale activității cordului care pot avea consecințe fatale.

Inima este irigată de vasele coronare, 7% din debitul cardiac fiind îndreptat spre miocard prin aceste vase, deși inima are doar o greutate de 250—300 g. Conține cel mai mare număr de capilare pe volum de țesut (5 700/mm³) (fig. 2.120, 2.121).

Există o arteră coronară dreaptă și una stîngă. În general prin artera coronară stîngă pătrunde 80% iar prin cea dreaptă 20% din cantitatea de sînge care irigă cordul. Există mari variații individuale.

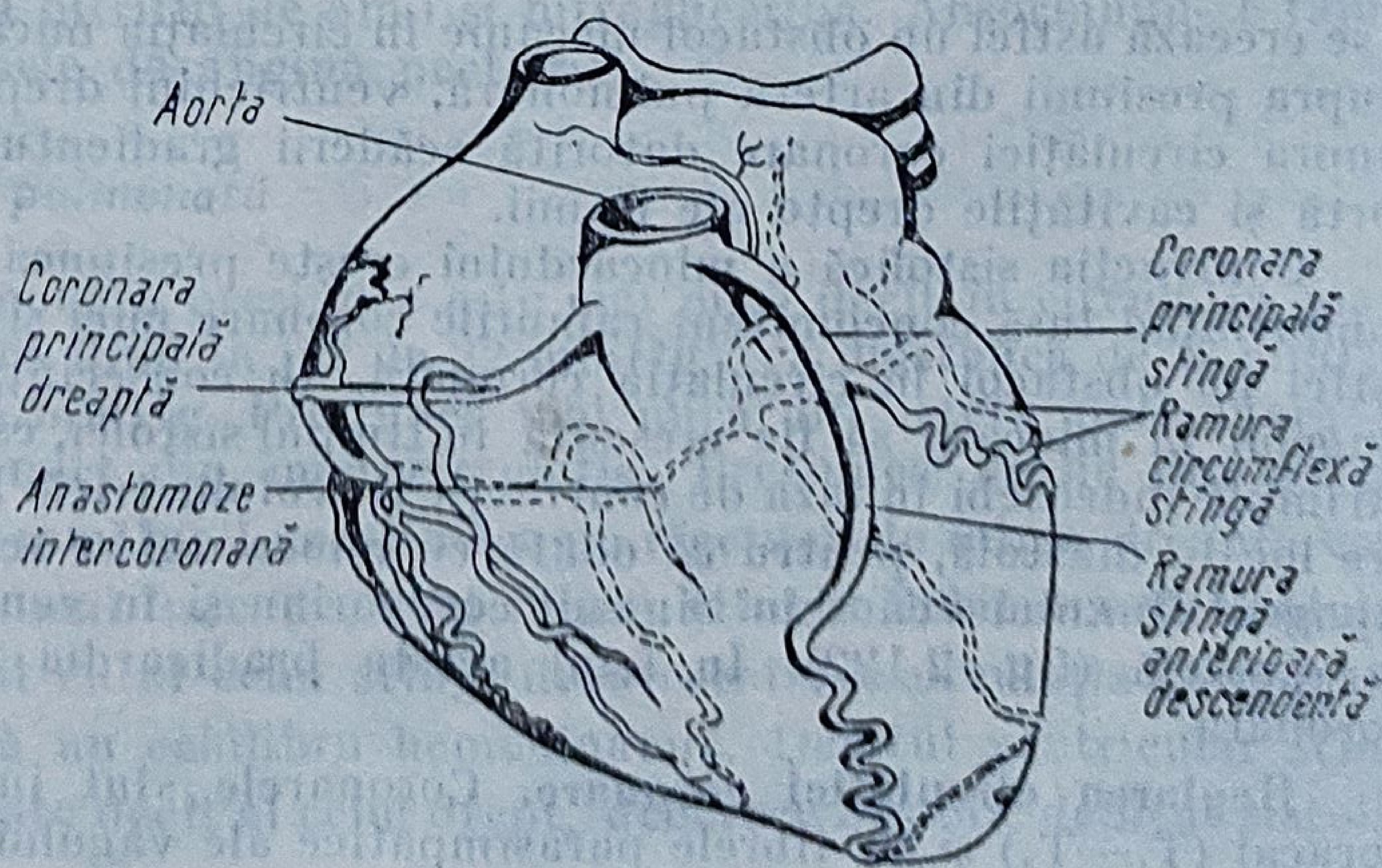


Fig. 2.120 — Coronarele și principalele lor ramuri (Katz).



Fig. 2.121 — Coronarografie. Coronara dreaptă și coronara stîngă cu ramificații: artera descendentă anterioară și artera circumflexă.

Din arterele coronare sîngele trece în arteriole, apoi în capilare și este colectat în *sinusul coronar*, prin care sîngele venos se varsă în atriul drept, și în *vasele Thebesius*, care se deschid în ventriculul drept. Cea mai mare cantitate de sînge revine în cavitățile cardiace prin sinusul coronar.

Coronarele prezintă anastomoze bogate care pot fi valorificate în tromboza circulației în anumite teritorii.

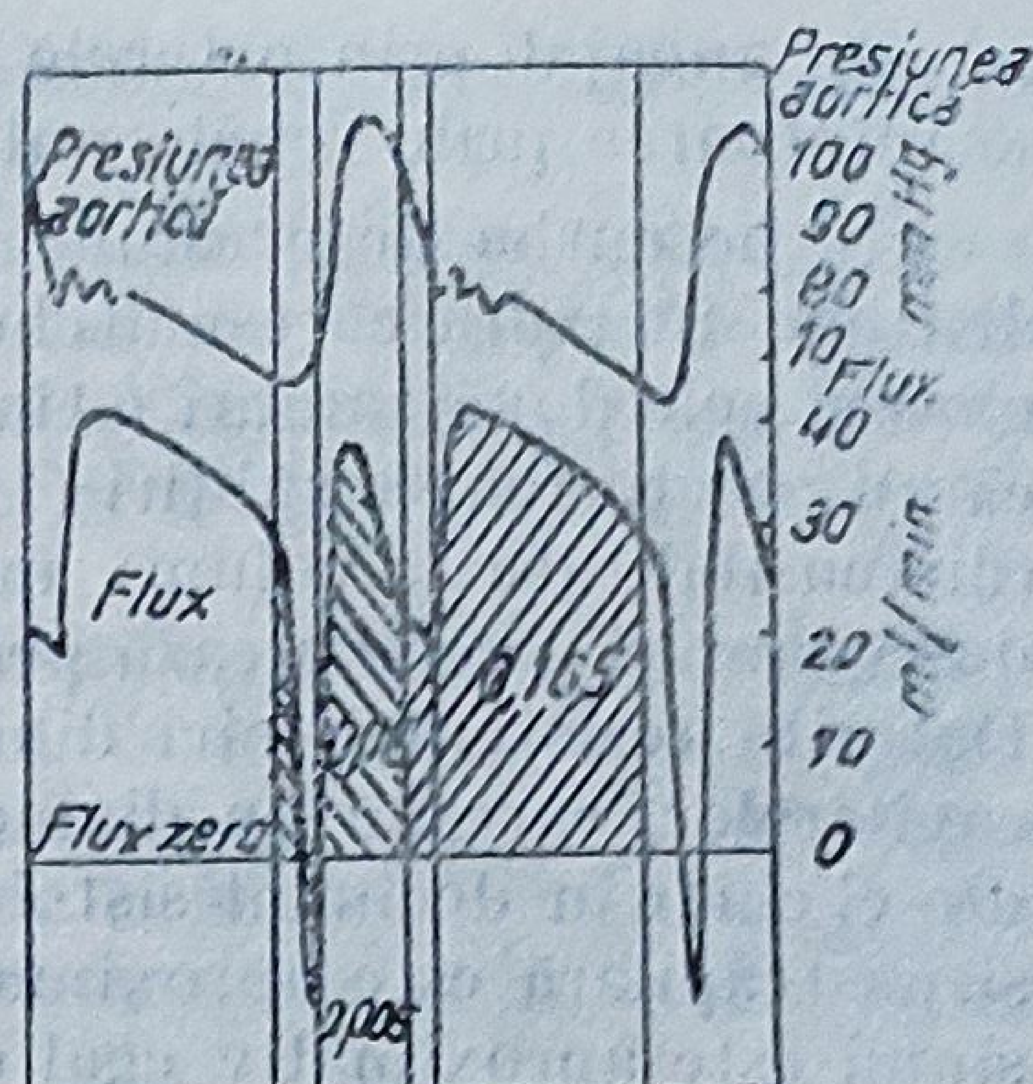
Factorii hemodinamici care determină circulația coronară. Ciclul circulației coronare are o durată de 8 secunde. Factorii hemodinamici ai circulației coronare sînt reprezentați de presiunea sîngelui din aortă, coronare și cavitățile cardiace și de obstacolul mecanic produs de contracția sistolică a miocardului.

Diferența de presiune determină deplasarea sîngelui din coronare în inima dreaptă. Presiunea în atriul drept poate să fie crescută datorită unui obstacol în circulația pulmonară, cum se întîmplă în stenoza pulmonară sau în emfizem, cînd circulația pulmonară este stînjenită mecanic. Pereții capilarelor pulmonare sînt în acest din urmă caz comprimați de alveolele destinse și se creează astfel un obstacol mecanic în circulația mică. Acesta se repercută asupra presiunii din artera pulmonară, ventriculul drept și în cele din urmă asupra circulației coronare datorită scăderii gradientului de presiune între aortă și cavitățile drepte ale inimii.

Contracția sistolică a miocardului crește presiunea în arterele coronare, comprimînd însă concomitent ramurile coronare mici și capilarele. Se creează astfel un obstacol în circulația coronară. În consecință în loc ca circulația sîngelui în miocard să fie crescută în timpul sistolei, este scăzută. Aceasta se întîmplă îndeosebi în faza de contracție izovolumetrică. Fluxul coronar maxim are loc în diastolă, pentru că odată cu miocardul se relaxează și coronarele. Apogeul fluxului venos în sinusul coronarian și în venele Thebesius are loc în diastolă (fig. 2.122). În felul acesta bradicardia favorizează circulația coronară.

Reglarea circulației coronare. Coronarele sînt inervate de simpaticul toracal (T_1—T_4) și de fibrele parasimpatice ale vagului. Musculatura netedă

Fig. 2.122 — **Fluxul coronar în funcție de sistolă și de diastolă.**



din coronare are puțin alfa- și abundenți beta-receptori. Efectul stimulării simpaticului este camuflat de creșterea sub acțiunea lui a concentrației de CO_2 și H^+ (produsă de stimularea contracției) care au efect dilatator. Simpaticului i-a fost atribuit astfel eronat un efect vasodilatator. Este posibil ca în crizele de angină pectorală să intervină o acțiune vasoconstrictoare mediată de noradrenalină care este secretată de terminațiile simpatice. Stimularea vagului are efect vasodilatator slab, în pofida efectului produs de perfuzia cu acetilcolină, ce dilată mult coronarele. Aceste aspecte se explică prin inervația săracă a coronarelor de către vag și prin efectul lui inotrop negativ, care diminuă formarea metaboliților vasodilatatori (CO_2, H^+). Hipoxia, excesul de CO_2 și H^+, sînt vasoconstrictori importanți, fiind factorii primordiali de reglare a circulației miocardice, ca și a celei din musculatura striată și din creier.

Consumul și necesitatea de oxigen a miocardului, cel mai important punct de referință pentru vasomotricitatea coronară, depinde mai mult de rezistența opusă în sistolă de presiunea din artere și mai puțin de debitul cardiac, astfel că este mai puțin dependentă de valoarea travaliului cardiac. Cînd ejecția întîmpină o rezistență mai mare crește gradul hipoxiei și consecutiv efectul dilatator. În hipertrofiile ventriculare aportul de oxigen este scăzut proporțional cu creșterea masei cardiace.

În bolile care afectează circulația coronară se administrează substanțe coronarodilatatoare ca nitritul de amil și nitroglicerina. Absorbindu-se rapid, ele pot înlătura accesele de angină pectorală.

Circulația pulmonară

În circulația pulmonară presiunea este mai mică decît în circulația mare (sistemică), cea sistolică fiind în jur de 22 mmHg, cea diastolică de 8 mmHg, cea diferențială de 14 mmHg. Presiunea mai mică din artera pulmonară se datorește rezistenței mici din microcirculație. Presiunea medie din artera pulmonară este de 13 mmHg. Lucrul mecanic efectuat de inima dreaptă este de aproximativ 5 ori mai mic decît al inimii stîngi. Debitul ventriculului drept este practic egal cu al celui stîng, deoarece între circulația pulmonară și cea sistemică există un echilibru hemodinamic. Debitul ventricular stîng este totuși ușor mai mare decît al celui drept, deoarece 2% din debitul sistolic

ce este angajat prin arterele bronșice destinat oxigenării țesutului pulmonar se reîntoarce prin venele pulmonare în atriul stîng.

Și pe curba de presiune a sîngelui din artera pulmonară pe catacrotă se distinge incizura care marchează sfîrșitul perioadei de ejecție. Artera pulmonară și cele două ramuri (stîngă și dreaptă) sînt scurte, dar, datorită faptului că au pereții foarte subțiri (1/3 din cel aortic) și distensibili, au o capacitanță (distensibilitate × volum) mare. Complianța arterei pulmonare și a celor două ramuri o echivalează pe cea a întregului teritoriu de circulație sistemică. Datorită rezistenței mici din circulația pulmonară la nivelul arteriolelor și a capilarelor, care au un diametru mare, sîngele trece rapid spre plămîni, 1/2 din el chiar în decursul sistolei care l-a ejectat. Rezistența vasculară antero- și postcapilară este aproximativ egală, deoarece gradientul de scădere a presiunii este aproximativ egal de la presiunea medie de 13 mmHg la 7 mmHg cît este în capilarele alveolei și de la aceasta la 2 mmHg, presiunea din atriul stîng.

Capilarele posedă o membrană bazală ce se contopește cu cea alveolară, CO_2 și O_2 străbătînd-o fără dificultate. Extravazarea de lichid interstițial în alveole este împiedicată de gradientul de presiune care menține plasma în patul capilar, realizat de presiunea coloid-osmotică de 28 mmHg, căreia i se opune cea hidrostatică doar de 7 mmHg (față de cea de 17 mmHg din restul teritoriului capilar în general) și cea de 7 mmHg cît este cea interstițială. Prezența acesteia din urmă contribuie la adeziunea dintre endoteliile capilare și alveolare. În anumite situații, ca în insuficiența sau stenoza mitrală sau în insuficiența ventriculară stîngă, presiunea hidrostatică din circulația pulmonară crește, oglindind retrograd creșterea presiunii atriale. Cantitatea de sînge expulzat prin artera pulmonară devine mai mare ca cea eliminată din inima stîngă, presiunea hidrostatică din capilare crește și plasma nu mai este reținută în patul capilar. Alveolele sînt astfel invadate cu transsudat. Apare deci un edem pulmonar și hematoza este afectată. Echilibrul hemodinamic se poate restabili prin prelevare de sînge.

Presiunea sîngelui din artera pulmonară crește, ca și cea sistemică, în efortul fizic greu. Totuși printr-o creștere de 4—6 ori mai mare a debitului sistolic presiunea din arterele pulmonare crește puțin, datorită complianței ei mari și a creșterii fluxului sanguin prin capilare odată cu presiunea. Este prevenită astfel apariția unui edem pulmonar.

În circulația pulmonară un rol important îl are gravitația. Lungimea plămînului este de 30 cm, în poziție verticală cea mai mare parte aflîndu-se deasupra nivelului atrial, restul dedesubt. În porțiunea superioară presiunea sîngelui scade la fiecare cm cu 0,77 mmHg, în cea caudală crește în aceeași valoare, deci scade cu 15 și respectiv crește cu 8 mmHg. Înseamnă că porțiunea dinspre apexul pulmonar este mai slab irigată, sau chiar neirigată, deoarece presiunea alveolară este mai mare decît cea din capilare și acestea sînt închise. Într-o zonă pulmonară inferioară fluxul capilar este maxim. Cea mijlocie are situație intermediară. În efortul fizic, datorită creșterii presiunii sîngelui toate zonele devin practic egal irigate ceea ce contribuie la fixarea unei cantități de O_2 ce poate fi de 20 ori mai mare decît în repaus.

Există și o distribuție a sîngelui spre porțiunea în care alveolele sînt mai bine oxigenate, datorită faptului că scăderea pO_2 din aerul alveolar contractă

vasele adiacente, efect ce se vede astfel a fi contrar celui exercitat de hipoxie pe vasele din alte teritorii.

Deși această diferență de acțiune nu a fost elucidată, s-ar putea explica prin proprietățile diferențiate ale țesutului cu care se interferează hipoxia și care în general produce un exces de compuși de ATP (adenozina) care este mai greu sintetizat în deficitul de oxigen, proces ce ar putea fi neoperațional în mica circulație pulmonară.

Pentru circulația sistemică teritoriul vascular pulmonar este un important depozit sanguin care poate fi mobilizat la nevoie, ca în efort sau hemoragie. În plămîni este depozitată o cantitate de 450 ml sînge, adică 9% din masa de sînge din patul vascular. Aceasta poate scădea la 250 (la 50%) sau crește pînă la 900 ml (+200%). Din plămîni pot fi astfel mobilizați cîteva sute de ml de sînge.

Circulația splenică

La unele animale splina este un important rezervor sanguin. Capsula splenică conține musculatură netedă care prezintă contracții ritmice spontane cu frecvență de 2—5 pe minut. La om sîngele splenic este expulzat prin contracții ale sinusurilor venoase și ale elementelor contractile din trabecule. Rolul ei de rezervor sanguin este mai mic dar nu poate fi contestat, cum rezultă și din creșterea numărului de enterocite după un efort fizic.

Splina este alcătuită din lobuli, formați din pulpa splenică (țesut reticulat de natură fibroasă, ce conține globule roșii, limfocite, granulocite precum și elemente reticulohistiocitare). În lobul pătrunde o arteră splenică din care se desprind pînă la urmă capilare discontinui din care sîngele împreună cu elementele figurate, care sînt stoarse, pătrund în pulpa splenică, din care ajung apoi în sinusuri. Acestea se varsă în vena trabeculară și în cea splenică. Musculatura din capsula splenică (la animale) din trabecule, care conțin țesut muscular neted, ca și din microcirculație, este aferentată de sistemul nervos simpatic prin intermediul ganglionului celiac. Excitația simpatico-adrenergică, adrenalina și noradrenalina, provoacă splenocontracție, mobilizînd astfel sîngele din sinusurile venoase. Mobilizarea sîngelui splenic are astfel loc prin scăderea tensiunii sinusului carotidian și a regiunii endocardoaortice, ca și prin excitația corpusculilor aortici și carotidieni prin excesul de CO_2, H^+ și prin hipoxie.

Mobilizarea sîngelui splenic prin stimularea simpatico-adrenergică survine în decursul efortului muscular a hemoragiilor, în hipoxia hipobarică, a stărilor emoționale etc., intervenind în oxigenarea tisulară prin cantitatea lui crescută cît și prin creșterea numărului de hematii.

Circulația hepatică

Circulația hepatică este asigurată de artera hepatică (25% din afluxul sanguin) și de vena portă (75%) care îndreaptă spre ficat substanțele nutritive absorbite în intestin. Din confluența ramurilor, venoase și portale se formează sinusurile venoase, ce sînt capilare fenestrate.

Debitul circulator hepatic la om în stare de repaus este în jur de 1 400 ml/minut, adică aproximativ 30% din cel cardiac. Cantitatea de sînge care se află la un moment dat în teritoriul hepatic variază în funcție de starea

de contracție sau de o dilatație a vaselor hepatice. Sistemul nervos simpatic (cu origine între T_1 și T_{11}) exercită o acțiune vasoconstrictoare asupra vaselor porte și arteriolelor hepatice. Stimularea simpatică mobilizează sîngele hepatic prin dilatarea sfincterelor venoase eferente. Ficatul joacă astfel și rolul unui depozit (rezervor) sanguin.

Circulația cerebrală

Creierul este irigat de cele două artere carotide interne și de arterele vertebrale. Ultimele se unesc și formează artera bazilară. Carotidele și artera bazilară formează poligonul Willis, care asigură circulația cerebrală prin intermediul a șase artere mari. Circulația celor două emisfere este în mare măsură independentă. După capilarizare, sîngele din creier este drenat de sinusurile venoase durale și în cele din urmă de cele două vene jugulare.

Circulația craniană, ca și cea din spațiul intervertebral, este caracterizată printr-o relativă inextensibilitate. Circulația cerebrală se petrece într-un spațiu delimitat de cutia craniană rigidă și de țesutul nervos care este puțin comprimabil. Volumul patului vascular poate fi influențat însă de presiunea lichidului cefalorahidian (LCR) din spațiul subarahnoidian și ventriculii cerebrali. Creșterea presiunii LCR comprimă și scăderea ei produce o expansiune a patului vascular cranian. Perturbațiile circulației LCR se repercută astfel asupra circulației cerebrale. Debitul circulației craniene poate fi determinat după principiul Fick, apreciindu-se diferența de concentrație arterio-venoasă a diferitelor substanțe sau, mai puțin exact, prin rheografie.

În creier în decurs de un minut trec în jur de 750 ml sînge, deci ~ 16% din debitul cardiac.

Diferite regiuni ale creierului nu sînt uniform irigate. Circulația cerebrală este puțin influențată de solicitări specifice. Ea este intensificată în decursul excitației cerebrale (furie, emoții puternice). Stimularea senzorială crește circulația în zonele interesate. Astfel prin stimulare optică puternică crește circulația în coliculii superiori, corpii geniculați laterali și cortexul occipital. Circulația cerebrală poate fi ușor crescută și în timpul somnului, datorită probabil tonusului parasimpatic crescut sau mai degrabă scăderii celui simpatic.

Endoteliul capilar din creier este compact. Nu există fenestrații între celulele endoteliale. Acestea au membrana bazală densă. În jurul capilarelor se organizează și un perete din piciorul capilar al astrocitelor. Aceste caracteristici structurale contribuie la formarea unei bariere hemato-encefalice, prin care creierul este apărat atît de fluctuații de concentrație a diferitelor substanțe din plasmă cît și de penetrația unor substanțe nocive.

Aportul scăzut de oxigen afectează în primul rînd scoarța emisferelor cerebrale, cel mai sensibil țesut la hipoxie. Întreruperea circulației cerebrale timp de 10—15 secunde este urmată de sincopă (pierderea conștienței, leșin, lipotimie).

Sincopa poate fi de origine : cardiacă (centrală), cînd circulația este deficitară datorită unei afecțiuni a inimii și scăderii presiunii sistemice (ca în sindromul Adams-Stokes) ; precardiacă, cînd deficiența circulatorie cerebrală este produsă prin stagnarea sîngelui în teritoriul vascular periferic (ca în supragravitația longitudinală pozitivă) ; postcardiacă, datorită unei tulburări în circulația cerebrală.

Întreruperea mai îndelungată a aportului de oxigen produce leziuni ireversibile ale celulelor corticale. Centrii vegetativi sînt mai rezistenți, ceea ce explică decorticarea funcțională observată uneori după intervenții chirurgicale sau din alte cauze care afectează un timp circulația ce perturbă activitatea de relație dar reacțiile vegetative sînt păstrate.

Reglarea circulației cerebrale. Debitul circulator cerebral este determinat de diferența de presiune dintre artere (90 mmHg) și vene (—10 mmHg), de rezistența intracraniană și de influențe locale, umorale și nervoase, asupra vaselor. Acestea sînt însă mai puțin importante decît în alte zone, datorită caracterului rigid al cutiei craniene.

Circulația cerebrală este reglată în primul rînd prin factori umorali locali. CO_2, excesul de hidrogen-ioni (scăderea pH-ului) și hipoxia dilată vasele cerebrale. Acești factori stimulează și centrii vasoconstrictori și cardioacceleratori care, prin sistemul nervos simpatic, cresc presiunea sistemică, cum se întîmplă cînd ea scade sub 60 mmHg și creierul devine insuficient irigat. Hipoxia cerebrală care rezultă restabilește deci presiunea sistemică, inclusiv cea cranială. Pe aceeași cale, adică prin hipoxie cerebrală, se realizează și refluxul Cushing prin care obstacolele din circulația LCR îi cresc presiunea, vasele se comprimă și se produce ischemie cerebrală. În hiperventilație, vasele craniene se contractă prin scăderea CO_2 și scade în consecință aportul cerebral de oxigen, fenomen exprimat prin vertij sau chiar lipotimie.

Inervația vegetativă simpatică are o slabă acțiune vasoconstrictoare pe circulația cerebrală. Ea provine din simpaticul cervical. Cea vasodilatatoare provine din parasimpatic, din nervii cranieni VII, IX, X.

Pe traiectul vaselor s-au identificat fibre nervoase mielinice și amielinice. S-a atribuit fibrelor amielinice un rol vasomotor, iar celor mielinice unul senzorial.

În reglarea circulației cerebrale intervine și un factor local autoreglator care constă în vasoconstricția arteriolară, produsă prin creșterea presiunii sîngelui, mecanism ce previne pericolul hemoragiilor cerebeale care apar în hipertensiunea arterială. Un asemenea mecanism autoreglator există și în alte teritorii vasculare.

Bariera hemato-encefalică. Între neuroni există un spațiu de lichid interstițial. Acesta are o compoziție diferită față de alte regiuni, datorită barierei hemato-encefalice reprezentată de endoteliul capilar cu o structură mai compactă și de prelungirile podocitare ale astrocitelor, care sînt totodată și sediu de transformări enzimatice a unor substanțe care îl străbat.

Bariera hemato-encefalică este puțin permeabilă pentru diferite substanțe astfel cum s-a constatat prin administrarea unor coloranți care nu penetrează în țesutul nervos. Ea este ușor străbătută de CO_2, O_2 și apă. Na^+, K^+, CO_3H^-, PO_4H^- o străbat de cca 30 de ori mai greu decît în alte teritorii capilare.

Substanțe cu o deosebită importanță biologică, cum sînt serotonina, dopamina, noradrenalina și adrenalina nu trec această barieră. 5-hidroxitriptofanul și L-Dopa o străbat mai ușor. Ele sînt transformate în endoteliul capilar în serotonină și respectiv dopamină și noradrenalină, aspect important dacă se urmărește introducerea acestor substanțe în țesutul nervos. Glucoza o străbate prin difuziune facilitată, aspect important dacă avem în vedere rolul ei în metabolismul cerebral. Ea este transportată la acest nivel fără intervenția insulinei, particularitate ce asigură funcționarea creierului chiar

în situația în care metabolismul celorlalte celule este afectat. Creierul este foarte sensibil la hipoglicemie.

Unele medicamente o trec greu, altele ușor, aspecte cu repercusiuni practice. De exemplu, penicilina străbate greu bariera hemato-encefalică dar eritromicina ușor.

Unele zone din creier nu sînt protejate de bariera hemato-encefalică ceea ce explică unele mecanisme importante de autoreglare ale homeostaziei hormonale. Sînt neprotejate de bariera hemato-encefalică *area postrema*, care este astfel sensibilă la modificări de compoziție ale sîngelui care provoacă pe această cale voma, probabil osmoreceptorii hipotalamici, de stimularea cărora depinde secreția de VP, eminența mediană, unde sînt depozitați factorii de eliberare hipotalamici, mobilizarea lor putînd fi astfel influențată de hormoni și de alte substanțe circulante, ca și alte organe periventriculare din jurul ventriculului 3.

LICHIDUL CEFALORAHIDIAN

Lichidul cefalorahidian (LCR) scaldă creierul și măduva spinării. Creierul cîntărește 1 400 g în aer, dar suspendat în LCR este de 50 g.

LCR se află în ventriculii cerebrali (ventriculii laterali, ventriculul 3 și 4) și în spațiile subarahnoidiene. Este secretat în jurul vaselor sanguine (50%) și de plexurile coroide (50%) din ventriculii cerebrali, cea mai mare contribuție avînd-o cei laterali iar cea mai mică ventriculul 4. Se absoarbe prin vilozitățile arahnoide în sinusurile venoase, cel mai important din acest punct de vedere fiind sinusul venos sagital (fig. 2.123).

Secreția de către plexurile coroide are loc prin filtrare, difuziune facilitată și transport activ, ceea ce explică deosebirea în compoziția lui față de lichidul extracelular. Conține de exemplu cu 7% mai mult Na, cu 40% mai puțin K și cu 30% mai puțină glucoză. Secreția de LCR este stimulată de pilocarpină și este inhibată de atropină. Se secretă zilnic 15 ml de LCR. După ce a fost secretat, trece din ventriculii cerebrali prin cele două orificii laterale Luschka din ventriculul 4 în spațiul subarahnoidian și tot din ventriculul 4

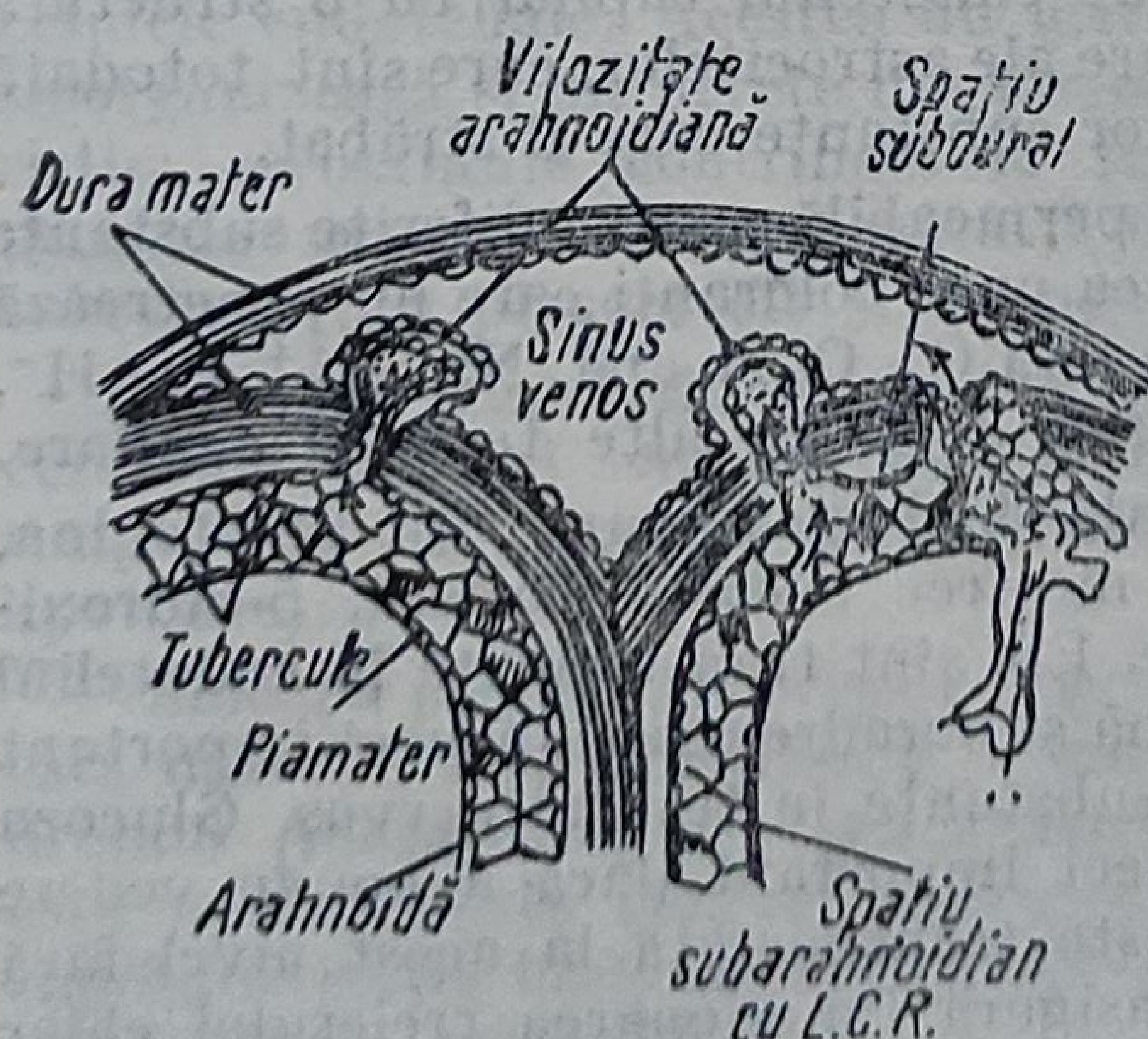


Fig. 2.123 — Raporturile dintre dura mater, pia mater, spațiul subarahnoidian și sinusul venos.

în situația în care metabolismul celorlalte celule este afectat. Creierul este foarte sensibil la hipoglicemie.

Unele medicamente o trec greu, altele ușor, aspecte cu repercusiuni practice. De exemplu, penicilina străbate greu bariera hemato-encefalică dar eritromicina ușor.

Unele zone din creier nu sînt protejate de bariera hemato-encefalică ceea ce explică unele mecanisme importante de autoreglare ale homeostaziei hormonale. Sînt neprotejate de bariera hemato-encefalică *area postrema*, care este astfel sensibilă la modificări de compoziție ale sîngelui care provoacă pe această cale voma, probabil osmoreceptorii hipotalamici, de stimularea cărora depinde secreția de VP, eminența mediană, unde sînt depozitați factorii de eliberare hipotalamici, mobilizarea lor putînd fi astfel influențată de hormoni și de alte substanțe circulante, ca și alte organe periventriculare din jurul ventriculului 3.

LICHIDUL CEFALORAHIDIAN

Lichidul cefalorahidian (LCR) scaldă creierul și măduva spinării. Creierul cîntărește 1 400 g în aer, dar suspendat în LCR este de 50 g.

LCR se află în ventriculii cerebrali (ventriculii laterali, ventriculul 3 și 4) și în spațiile subarahnoidiene. Este secretat în jurul vaselor sanguine (50%) și de plexurile coroide (50%) din ventriculii cerebrali, cea mai mare contribuție avînd-o cei laterali iar cea mai mică ventriculul 4. Se absoarbe prin vilozitățile arahnoide în sinusurile venoase, cel mai important din acest punct de vedere fiind sinusul venos sagital (fig. 2.123).

Secreția de către plexurile coroide are loc prin filtrare, difuziune facilitată și transport activ, ceea ce explică deosebirea în compoziția lui față de lichidul extracelular. Conține de exemplu cu 7% mai mult Na, cu 40% mai puțin K și cu 30% mai puțină glucoză. Secreția de LCR este stimulată de pilocarpină și este inhibată de atropină. Se secretă zilnic 15 ml de LCR. După ce a fost secretat, trece din ventriculii cerebrali prin cele două orificii laterale Luschka din ventriculul 4 în spațiul subarahnoidian și tot din ventriculul 4

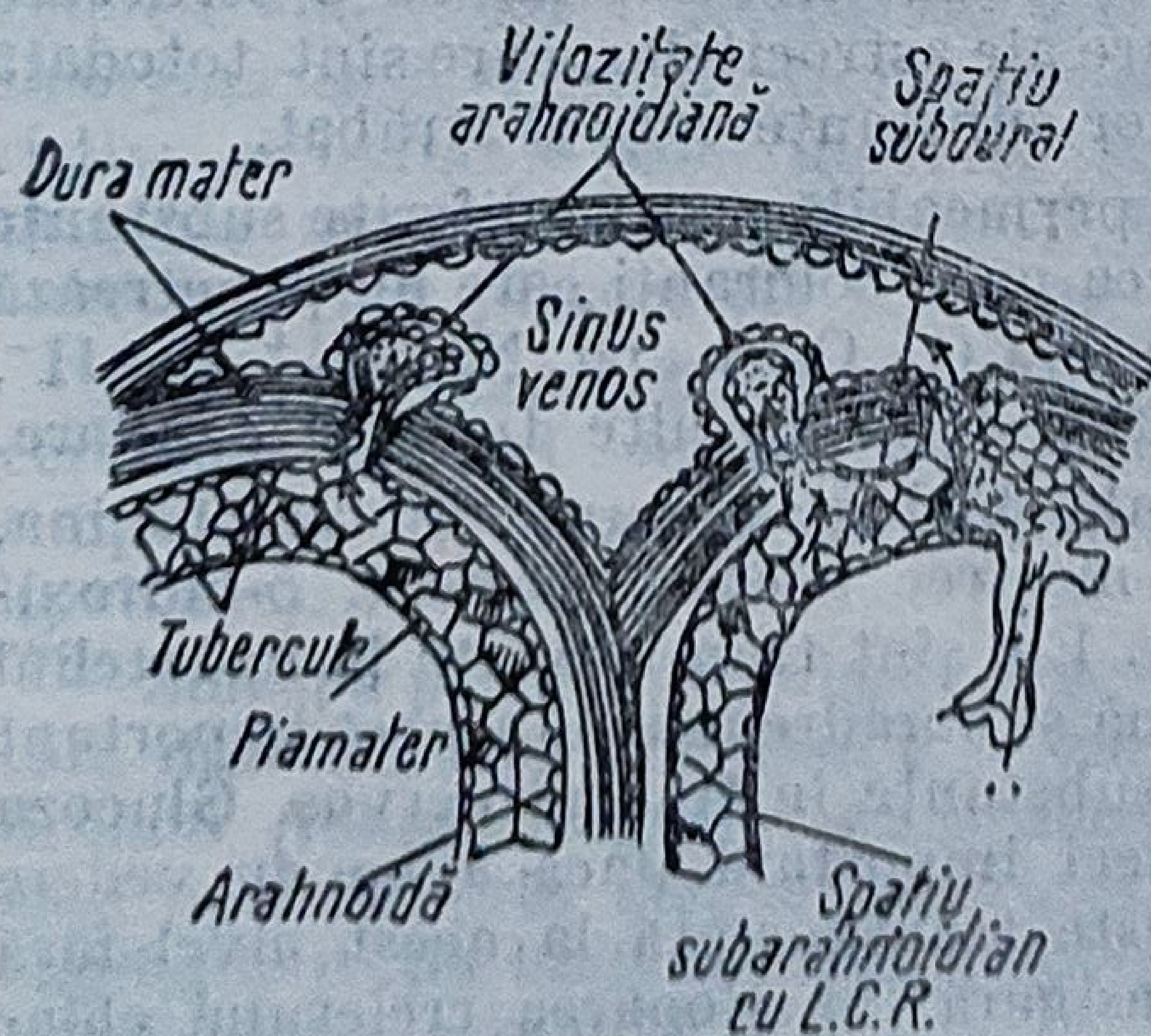


Fig. 2.123 — Raporturile dintre dura mater, pia mater, spațiul subarahnoidian și sinusul venos.

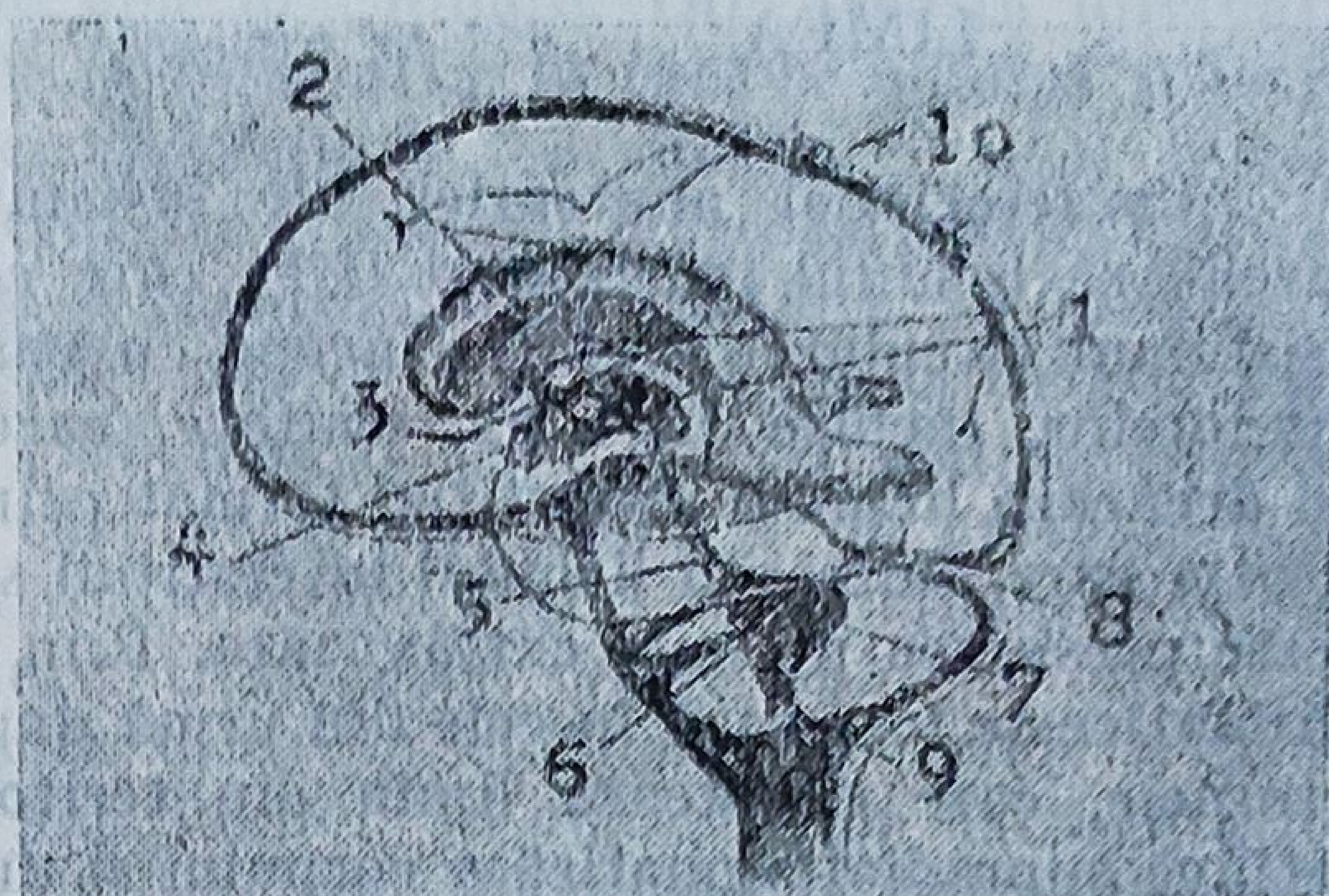


Fig. 2.124 — Circulaţia LCR de la plexurile coroide (începînd cu cele din ventriculii laterali) la vilozităţile arahnoide: 1 — plexuri coroide; 2 — ventr. lateral; 3 — orificiul Monro; 4 — ventr. 3; 5 — apeductul Sylvius; 6 — orificiul Luschka; 7 — ventr. 4; 8 — cortul (tentorium) cerebral; 9 — orificiul Mengendie; 10 — vilozităţi arahnoide (Guyton, 1981).

prin orificiul median (unic) Magendie (fig. 2.124) în cisterna magna (cisterna cerebello-medullaris), în spaţiu subarahnoidian din spatele măduvei spinării şi dedesubtul cerebelului.

Spaţiul subarahnoidian este delimitat de meninge, de piamater ce aderă de creier şi de arahnoidă, situată pe duramater, între care există un spaţiu virtual. Piamater şi duramater sînt fixate prin trabecule. Absorbţia LCR din spaţiul subarahnoidian are loc prin vilozităţile arahnoide prelungiri în formă de degete în sinusurile venoase, prin transport activ de Na, K şi în funcţie de presiune. Secreţia LCR prin plexurile coroide este independentă de presiune.

Există o circulaţie a LCR cu un debit de 500 ml/24 ore. Această circulaţie poate fi stînjenită cînd scade absorbţia prin vilozităţile arahnoide producînd hidrocefalie* externă sau printr-o obstrucţie la nivelul orificiilor Luschka şi Magendie producînd hidrocefalie internă.

Funcţia principală a LCR este de a proteja mecanic creierul. El amortizează loviturile exercitate pe craniu. O lovitură puternică este resimţită ca o contralovitură în partea opusă, deoarece deplasarea bruscă a craniului creează aici un vacuum prin care creierul este proiectat pe ţesutul osos.

În afară de cisterna magna există şi alt spaţiu subarahnoidian mare, delimitat de măduva spinării acoperită de piamater care se termină în dreptul vertebrei L_1 şi de arahnoida de pe dura mater în dreptul vertebrei S_2. Această zonă este un loc de predilecţie al puncţiilor ce se fac şi în scop diagnostic sau pentru introducerea unor anestezice cînd sînt necesare intervenţiile chirurgicale în regiunile inferioare ale corpului (hernie inghinală, apendicită, hemoroizi). Presiunea LCR determinată printr-o puncţie lombară în poziţia culcată, cînd este egală cu cea a LCR din creier, este în jur de 130 mm apă (10 mmHg). În poziţie şezîndă, mai proprie pentru efectuarea puncţiei lombare, presiunea LCR creşte la dublu (260 mm apă, 20 mmHg). Presiunea este determinată de raportul între LCR secretat şi cel de LCR absorbit prin vilozităţile arahnoidiene.

---

* hidrocefalie (hidro + kefale, gr., cap) = acumulare de LCR în cutia craniană.

LIMFA

Caracteristici anatomice ale sistemului limfatic. Circulația limfatică drenează lichidul interstițial (LI), care constituie mediul intern propriu-zis. Sistemul circulator limfatic începe cu vase fine, terminale, prevăzute cu un endoteliu, închise la o extremitate, care pornesc din teritoriul interstițial și drenează lichidul interstițial format prin extravazarea plasmei din capilare. Forța care îndreaptă lichidul interstițial spre sistemul de circulație limfatică este presiunea plasmei extravazate. Prin confluența capilarelor canaliculelor limfatice se formează în cele din urmă două ducte (canale) principale: ductul toracic, care recoltează limfa din teritoriul subdiafragmatic și jumătatea stîngă supradiafragmatică a corpului și ductul limfatic drept, care colectează limfa din jumătatea dreaptă a regiunii supradiafragmatice. Prin ductul toracic și prin canalul limfatic drept, limfa se varsă la nivelul joncțiunii dintre vena subclavie stîngă și jugulara internă, prin ductul limfatic drept la nivelul joncțiunii dintre vena subclavie dreaptă și jugulara internă, limfa fiind astfel colectată de circulația venoasă.

Compoziția și rolul limfei. Limfa conține mai puține proteine decît plasma. Compoziția limfei depinde de teritoriul de unde este recoltată. Limfa hepatică conține 5% proteine iar cea din canalul toracic 2,3%. În capilare la capătul venos se întoarce doar 9/10 din plasma extravazată. Restul rămîne în LI. Lichidul extravazat antrenează o cantitate mică de proteine, dar acestea nu se întorc în capilarele sanguine. Ele rămîn în spațiul interstițial de unde sînt drenate prin limfă. Concentrația acestor proteine în LI este de 2%, a lichidului filtrat din capilarele sanguine în spațiul interstițial fiind doar 0,2%, ceea ce exprimă captarea lor în LI. Printre proteinele limfei se numără și fibrinogenul, fiind deci coagulabilă. Compoziția limfei depinde de activitatea țesutului în care se formează. Limfa îndeplinește un rol important și în absorbția grăsimilor. 60% din ele sînt absorbite în limfă, trecînd apoi în circulația sanguină. După un prînz cu conținut lipidic, limfa conține 1—2% lipide. Densitatea ei este de 1 016—1 023.

Limfa nu conține elemente figurate identice cu sîngele, avînd aproape exclusiv limfocite, puține monocite sau polinucleare. Limfocitele se depozitează în ganglionii limfatici (omolog = nodulii limfatici), dispuși în sistemul limfatic în diferite puncte „strategice", de pildă în regiunea inghinală, la cot, gît etc. Datorită limfocitelor de la acest nivel, precum și obstacolului mecanic pe care îl reprezintă, ganglionii limfatici îndeplinesc un rol de apărare. Microorganismele sau particulele străine pătrunse printr-o soluție de continuitate tegumentară sînt oprite la nivelul ganglionilor limfatici, care se inflamează cînd funcția lor de apărare este depășită. Ganglionii limfatici pulmonari împiedică pătrunderea în organism, prin plămîni, a particulelor de praf.

Circulația limfei. Factorul esențial care determină circulația limfatică este diferența de presiune dintre lichidul interstițial de la nivelul capilarelor și presiunea existentă în venele mari în care se varsă vasele limfatice.

Acest gradient de presiune determină deplasarea limfei din țesuturi înspre sistemul venos. În LI există o presiune negativă apropiată de 6,3 mmHg. Aceasta rezultă din diferența dintre presiunea hidrostatică exercitată din capilarele sanguine (17 mmHg) adăugate presiunii coloid-osmotice a LI (5 mmHg) pe de o parte și forța dezvoltată de presiunea osmotică din capila-

rul sanguin (28 mmHg) care reține apa în capilare. Din această diferență rezultă în LI o presiune negativă de (—6) mmHg, la care se adaugă și forța de pompare a LI în vasele limfatice, apreciată la 0,3 mmHg.

Presiunea LI poate crește prin creșterea presiunii hidrostatice în capilare, a concentrației de proteine în LI și a permeabilității capilare, ca în efortul fizic sau prin scăderea presiunii coloid-osmotice a sîngelui. În circulația limfatică intervin și factori mecanici, asemănători celor din circulația venoasă. Deplasarea limfei este ajutată de contracția musculară și de pulsațiile arteriale. În efortul fizic datorită acestor mecanisme și a contracției musculare transferul de lichid înspre spațiul interstițial poate crește de 5—10 ori.

Capilarele limfatice sînt formate dintr-un endoteliu de celule a căror extremități se suprapun la nivelul joncțiunilor. În același timp extremitățile libere ale endoteliilor sînt ancorate de filamente legate de țesutul conjunctiv din spațiul interstițial (fig. 2.125). Endoteliul funcționează astfel ca un sistem de valvule care permit deplasarea lichidului doar din LI în capilare limfatice. Pe de altă parte atît capilarele limfatice cît și ductele posedă un sistem valvular bine dezvoltat, care îndreaptă limfa spre vene. Vasele limfatice au calitatea de a se contracta dacă sînt întinse, ceea ce realizează un sistem de pompe compartimentate de valvule. Circulația limfei este ajutată de presiunea negativă toracică și este influențată de gravitație, de schimbările de poziție ale corpului.

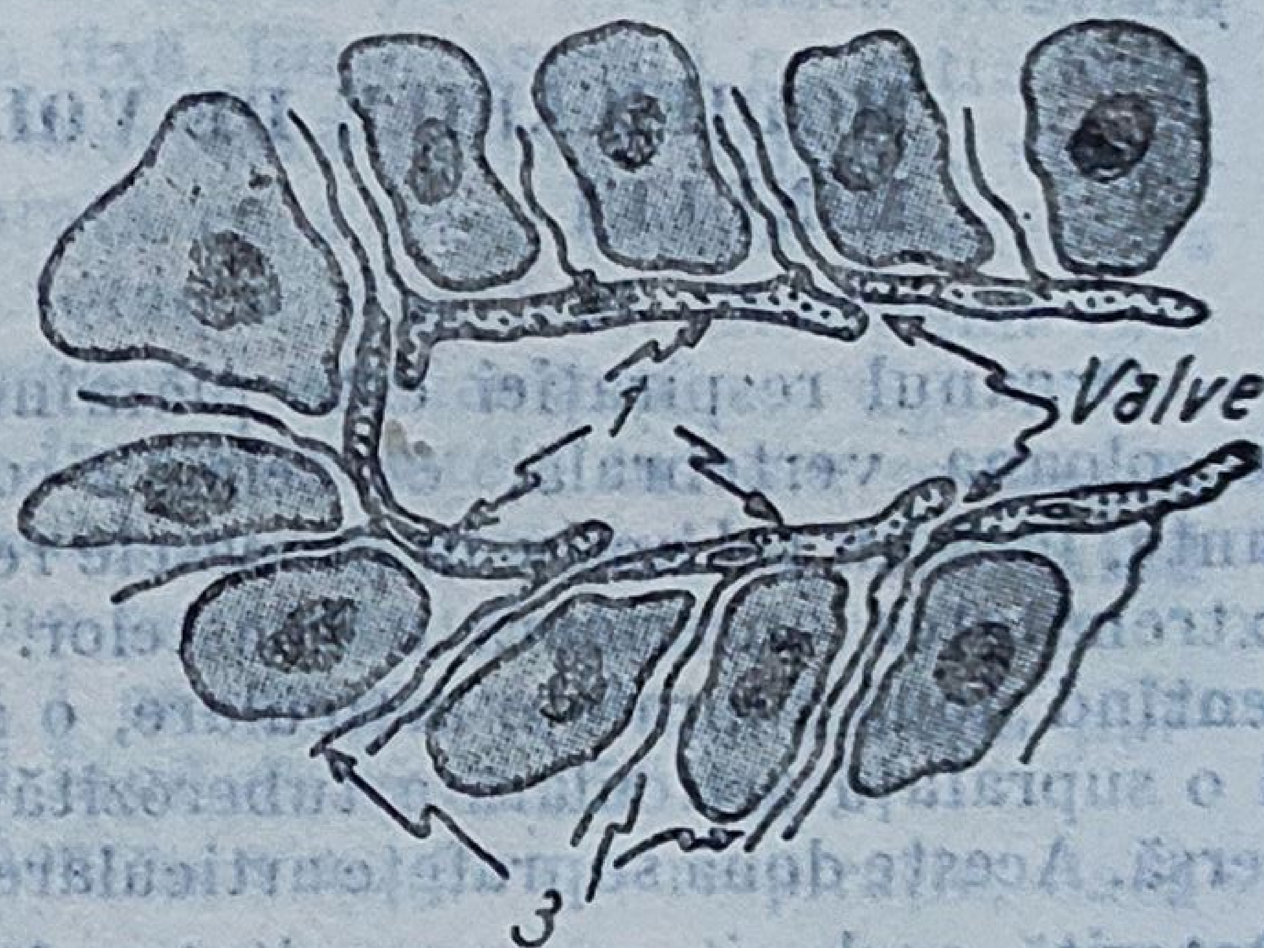


Fig. 2.125 — Structura endoteliului unui capilar limfatic: celulele endoteliale (1) cu extremități ce se suprapun formează un sistem de valvule (2), ancorate de filamente (3), care determină circulația unilaterală a lichidului interstițial spre lumenul capilar (Guyton, 1981).

Debitul limfatic. În canalul toracic, în repaus, în decurs de o oră se varsă 1,38 ml/limfă/kilocorp, ajungînd în timpul digestiei pînă la 4 ml/kilocorp, deci la un subiect de 70 kg de la cca 100 ml/oră la cca 280 ml/oră. Activitatea tisulară mărește debitul limfatic datorită metaboliților care cresc permeabilitatea capilară și consecutiv presiunea osmotică a lichidului interstițial, prin transferul mai mare de proteine, determinînd astfel o deplasare a lichidului plasmatic spre spațiile intercelulare. Formarea limfei este stimulată de substanțe limfagoge, ca peptona sau histamina. Masajul abdominal sau ingestia de apă cresc de asemenea debitul limfatic. Circulația limfatică este stimulată de căldură și de hiperpnee.

3. RESPIRAȚIA

Respirația (lat *respiratio*) este o funcție comună tuturor plantelor și animalelor. Constă în schimbul de oxigen și bioxid de carbon cu aerul înconjurător. În general, este funcția prin care are loc schimbul acestor gaze la nivelul plămînului între aer și sînge prin ventilația pulmonară (respirația externă) și între sînge și țesuturi. Procesele de oxidație tisulară se numesc și respirație tisulară, aspect însă în afara acestui capitol.

MECANICA RESPIRAȚIEI

MODIFICĂRILE DE VOLUM ALE CUTIEI TORACICE ȘI PLĂMÎNULUI

Organul respirației este plămînul, situat într-un schelet osos delimitat de coloana vertebrală, de cele 12 coaste (dintre care ultimele două sînt flotante, fără un rol activ în procesele respiratorii) și stern, pe care se articulează extremitatea anterioară a coastelor. Coastele sînt mobile pe vertebre, prezentînd două suprafețe articulare, o suprafață în contact cu corpul vertebrei și o suprafață articulară a tuberozității coastelor în contact cu apofiza transversă. Aceste două suprafețe articulare determină o axă fixă de rotație (fig. 3.1). Datorită curburii cu convexitatea în afară, ridicarea coastelor în inspirație mărește diametrul transversal al scheletului toracic, și datorită inserției lor sternale crește diametrul antero-posterior. Un anumit rol în modificarea capacității, cutiei toracice îl are schimbarea curburii coloanei vertebrale. Aceste modificări intervin în ventilația pulmonară alături de contracția diafragmei. Astfel, în cursul mișcărilor respiratorii cavitatea toracică își modi-

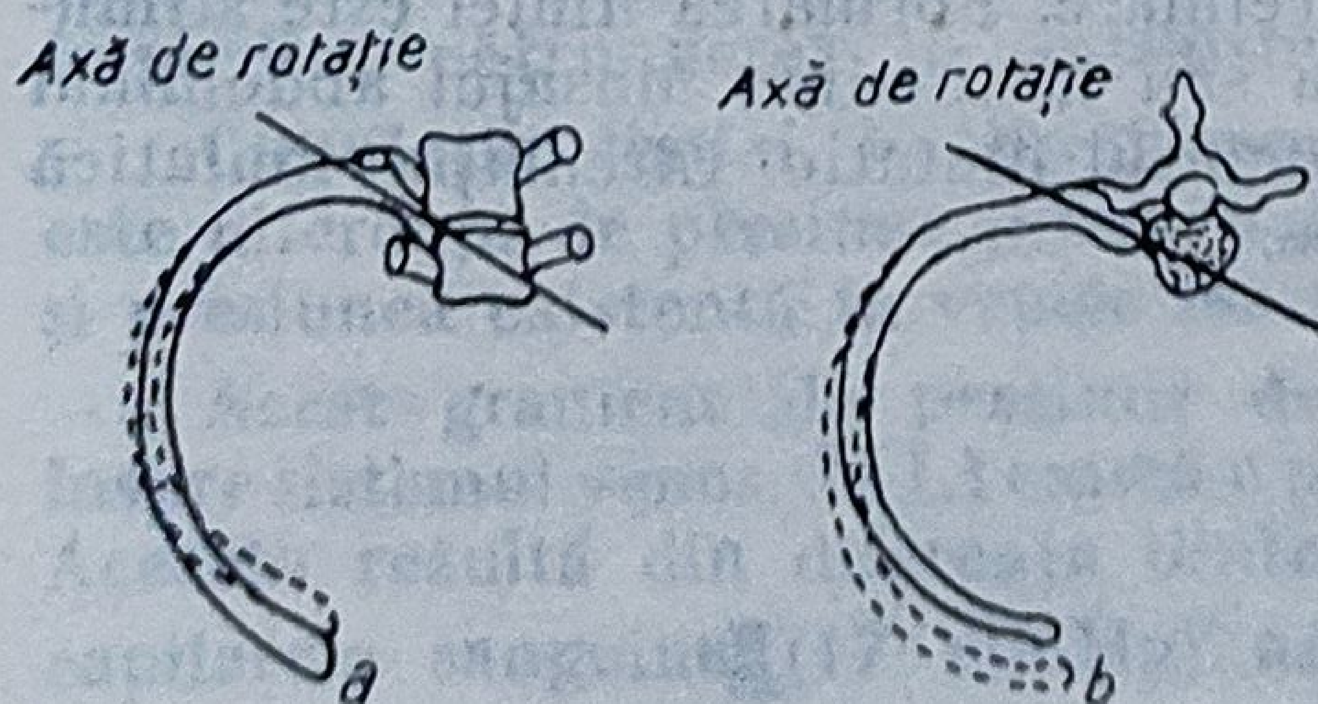


Fig. 3.1. — Poziția coastelor în cursul inspirației (a) și al expirației (b) (după Houssay și colab.).

fică cele trei dimensiuni : diametrul antero-posterior, diametrul transversal și cel longitudinal.

Mișcările scheletului costal sînt asigurate de mușchii *inspiratori* și *expiratori*. Mușchii inspiratori sînt cei mai importanți, pentru că expirația normală este pasivă, determinată de elasticitatea plămînului și a cutiei toracice.

Mușchii inspiratori sînt intercostalii externi. Prin contracție coastele se orizontalizează (fig. 3.2). Expirația normală este un proces pasiv, dar în cea forțată intervin mușchii expiratori, un loc important revenind intercostalilor interni, care, prin felul cum sînt inserați, produc coborîrea coastelor. Aerul din plămîni poate fi expulzat printr-o mișcare suplimentară de contracția mușchilor abdominali, care deplasează diafragma spre cutia toracică. În inspirația forțată intervin și mușchii ajutători printre care se numără marele dințat și marele pectoral, ultimul cu punctul fix pe cutia toracică și cu cel mobil pe humerus.

În condiții de hipoxie însă (astm etc.) cînd este necesară o inspirație forțată, toracele devine punctul mobil, iar prin fixarea brațelor pe un punct de sprijin, extremitatea inserată pe humerus devine punctul fix.

Alți mușchi ajutători în inspirația forțată sînt : sterno-cleido-mastoidianul, ridicător al cutiei toracice, pe care se inseră și trapezul și romboidul.

Diafragma desparte cutia toracică de cavitatea abdominală. Diafragma este un mușchi în formă de cupolă, cu cavitatea în jos. Porțiunea centrală a diafragmei este mobilă, iar cea marginală fixă, fiind inserată pe cutia toracică. Prin contracția diafragmei, aceasta se scurtează și curba boltei se micșorează. Mișcarea diafragmei poate fi comparată cu a unui piston. Contracția mărește diametrul longitudinal al cavității toracice (fig. 3.3). Diafragma este inervată de *nervii frenici* care provin din măduva cervicală (C_1 — C_5).

Pentru a păstra o respirație spontană în experiențele în care se secționează măduva spinării, aceasta se efectuează sub segmentul C_5, rămînînd astfel intactă inervația frenică în conexiune cu centrii bulbari.

În inspirație, coborîrea diafragmei cu 1 cm crește volumul aerului pulmonar cu aproximativ 250 ml, suprafața ei fiind de circa 250 cm^2.

Contracția diafragmei este suficientă pentru a asigura o respirație, dacă nu normală, cel puțin compatibilă cu viața.

Respirația de tip costal și abdominal. În măsura în care la mișcările respiratorii participă mai mult mușchii ce modifică poziția coastelor sau a

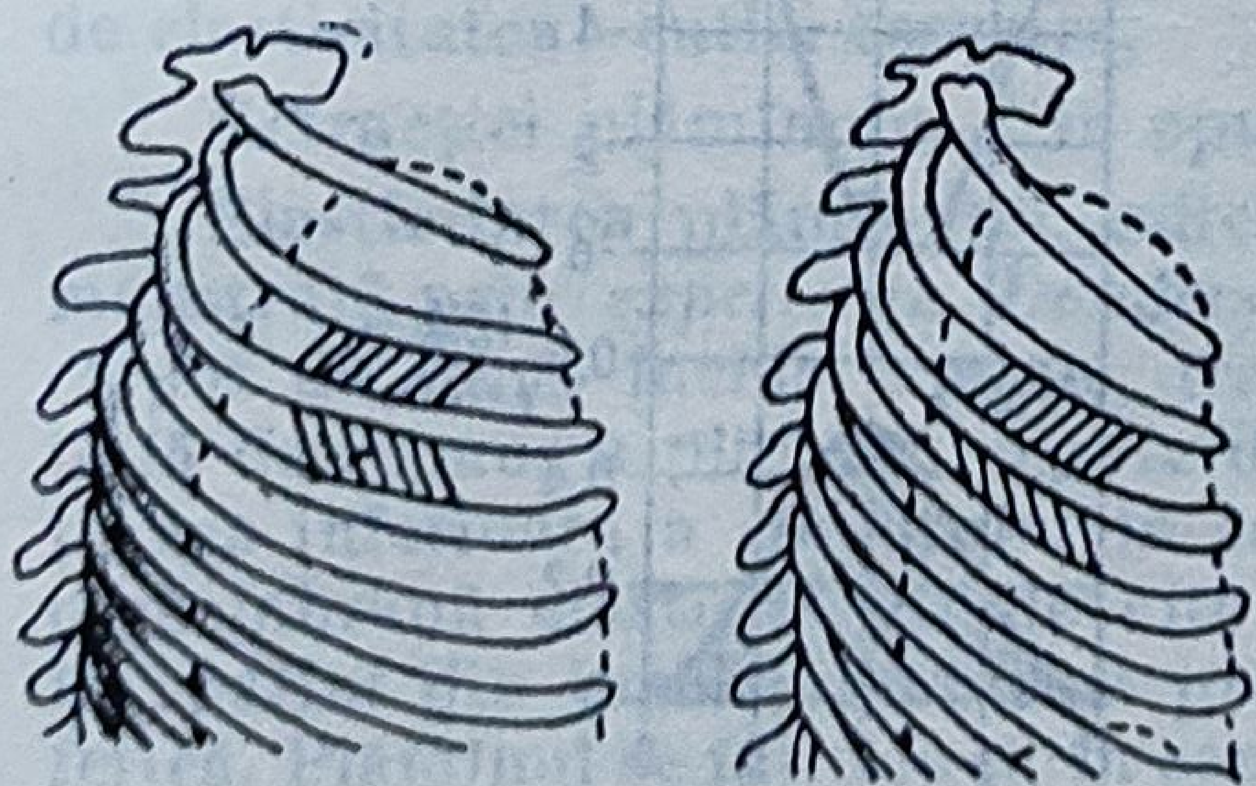


Fig. 3.2 — Poziția intercostalilor interni (1) și externi (2) în inspirație (I) și expirație (II).

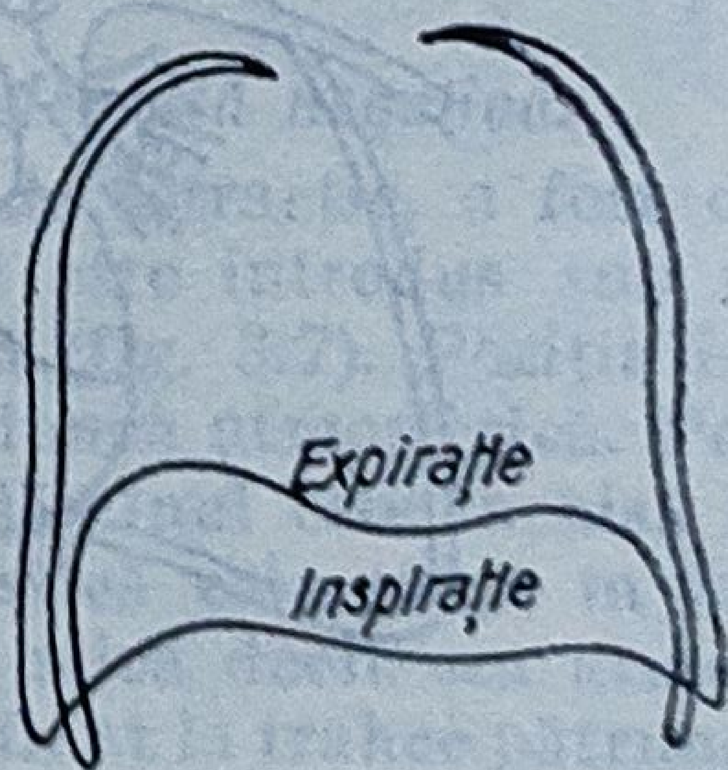


Fig. 3.3 — Poziția diafragmei în expirație și inspirație (după Houssay și colab.).

fică cele trei dimensiuni : diametrul antero-posterior, diametrul transversal și cel longitudinal.

Mișcările scheletului costal sînt asigurate de mușchii *inspiratori* și *expiratori*. Mușchii inspiratori sînt cei mai importanți, pentru că expirația normală este pasivă, determinată de elasticitatea plămînului și a cutiei toracice.

Mușchii inspiratori sînt intercostalii externi. Prin contracție coastele se orizontalizează (fig. 3.2). Expirația normală este un proces pasiv, dar în cea forțată intervin mușchii expiratori, un loc important revenind intercostalilor interni, care, prin felul cum sînt inserați, produc coborîrea coastelor. Aerul din plămîni poate fi expulzat printr-o mișcare suplimentară de contracția mușchilor abdominali, care deplasează diafragma spre cutia toracică. În inspirația forțată intervin și mușchii ajutători printre care se numără marele dințat și marele pectoral, ultimul cu punctul fix pe cutia toracică și cu cel mobil pe humerus.

În condiții de hipoxie însă (astm etc.) cînd este necesară o inspirație forțată, toracele devine punctul mobil, iar prin fixarea brațelor pe un punct de sprijin, extremitatea inserată pe humerus devine punctul fix.

Alți mușchi ajutători în inspirația forțată sînt : sterno-cleido-mastoidianul, ridicător al cutiei toracice, pe care se inseră și trapezul și romboidul.

Diafragma desparte cutia toracică de cavitatea abdominală. Diafragma este un mușchi în formă de cupolă, cu cavitatea în jos. Porțiunea centrală a diafragmei este mobilă, iar cea marginală fixă, fiind inserată pe cutia toracică. Prin contracția diafragmei, aceasta se scurtează și curba boltei se micșorează. Mișcarea diafragmei poate fi comparată cu a unui piston. Contracția mărește diametrul longitudinal al cavității toracice (fig. 3.3). Diafragma este inervată de *nervii frenici* care provin din măduva cervicală (C_1 — C_5).

Pentru a păstra o respirație spontană în experiențele în care se secționează măduva spinării, aceasta se efectuează sub segmentul C_5, rămînind astfel intactă inervația frenică în conexiune cu centrii bulbari.

În inspirație, coborîrea diafragmei cu 1 cm crește volumul aerului pulmonar cu aproximativ 250 ml, suprafața ei fiind de circa 250 cm^2.

Contracția diafragmei este suficientă pentru a asigura o respirație, dacă nu normală, cel puțin compatibilă cu viața.

Respirația de tip costal și abdominal. În măsura în care la mișcările respiratorii participă mai mult mușchii ce modifică poziția coastelor sau a

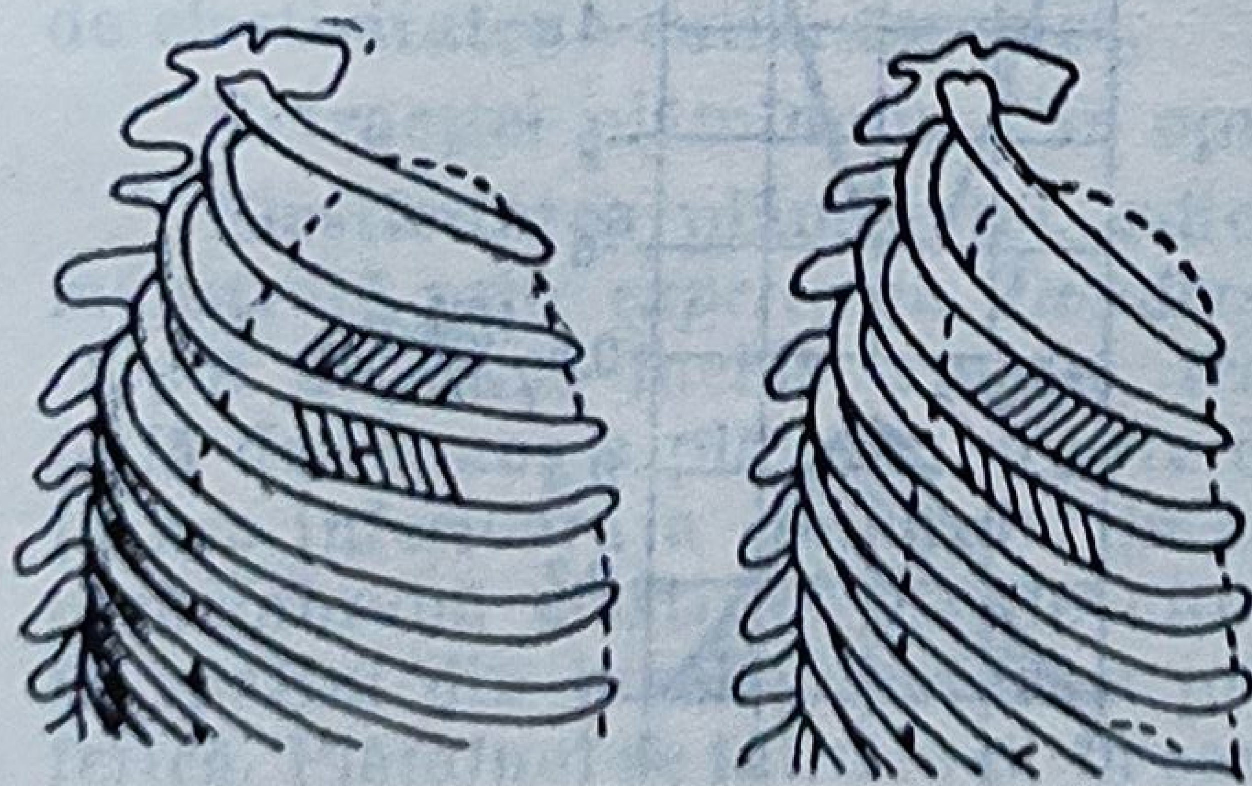


Fig. 3.2 — Poziția intercostalilor interni (1) și externi (2) în inspirație (I) și expirație (II).

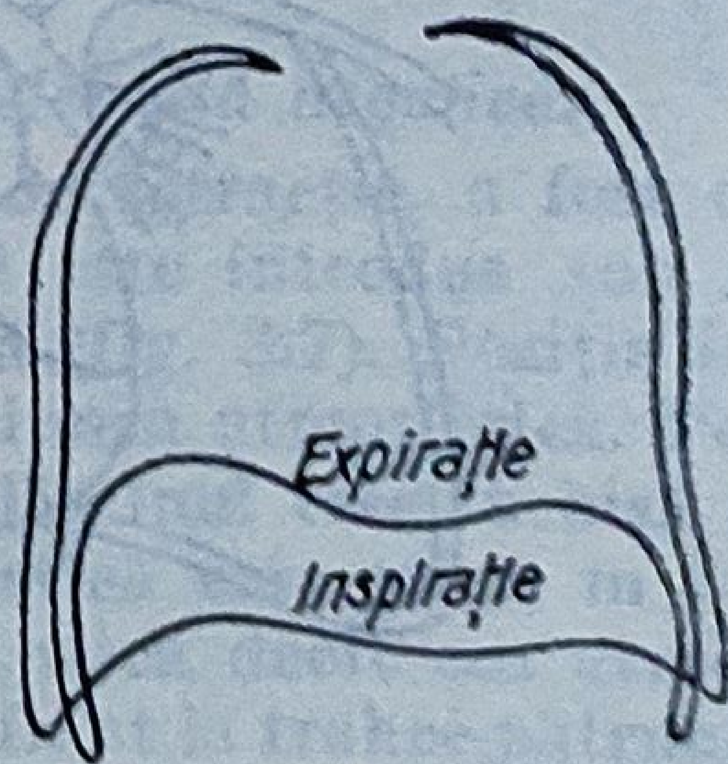


Fig. 3.3 — Poziția diafragmei în expirație și inspirație (după Houssay și colab.).

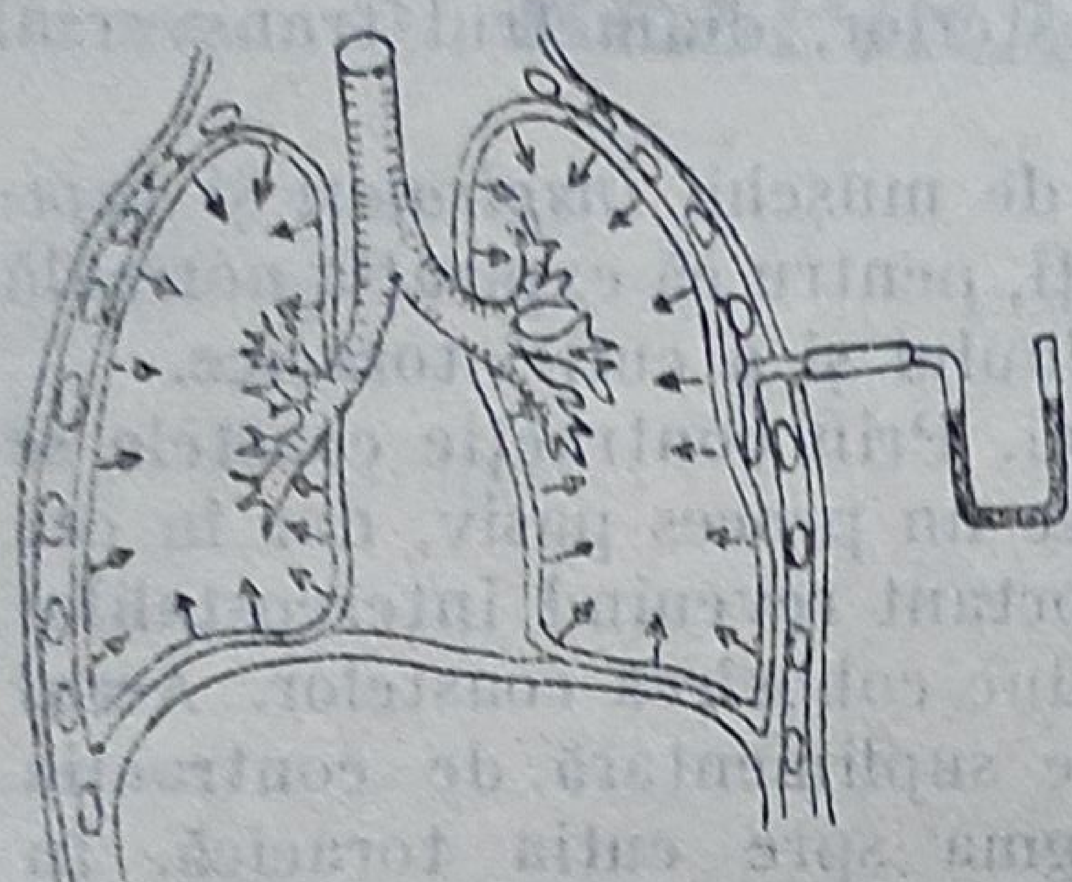
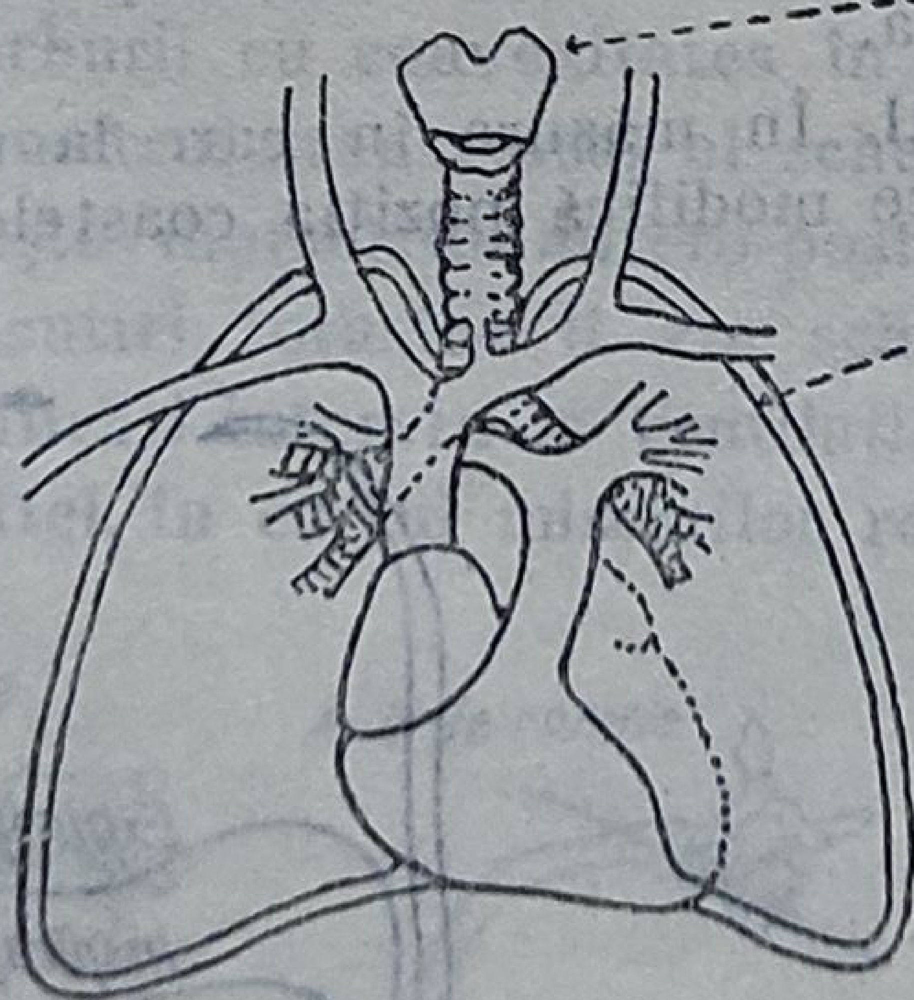


Fig. 3.4 — Elasticitatea pulmonară realizează o forță (în sensul arătat de săgeți) care determină în cavitatea pleurală o presiune negativă.

diafragmei, există un tip de respirație costală și respectiv, abdominală. Respirația costală se întîlnește la femei, fapt care poate fi privit ca un fenomen de apărare a organelor pelvine în cursul sarcinii. Bărbații prezintă un tip de respirație abdominală, modificările excursiilor diafragmei contribuind mai mult la schimbarea dimensiunilor cavității toracice.

Presiunea intrapleurală. Modificările de volum ale toracelui produc prin aderare funcțională modificări de volum ale plămînului. Aderența plămînului la cutia toracică se datorește presiunii negative, față de presiunea atmosferică, care există în cavitatea pleurală (vidul intrapleural), ce în inspirație este mai mare decît în expirație. Acesată presiune poate fi măsurată introducînd în cavitatea pleurală un ac conectat cu un manometru (fig. 3.4).

Într-o respirație liniștită presiunea negativă din inspir este de —6 mmHg și din expir de —2,5 mmHg (fig. 3.5). Cavitatea pleurală este o cavitate vir-



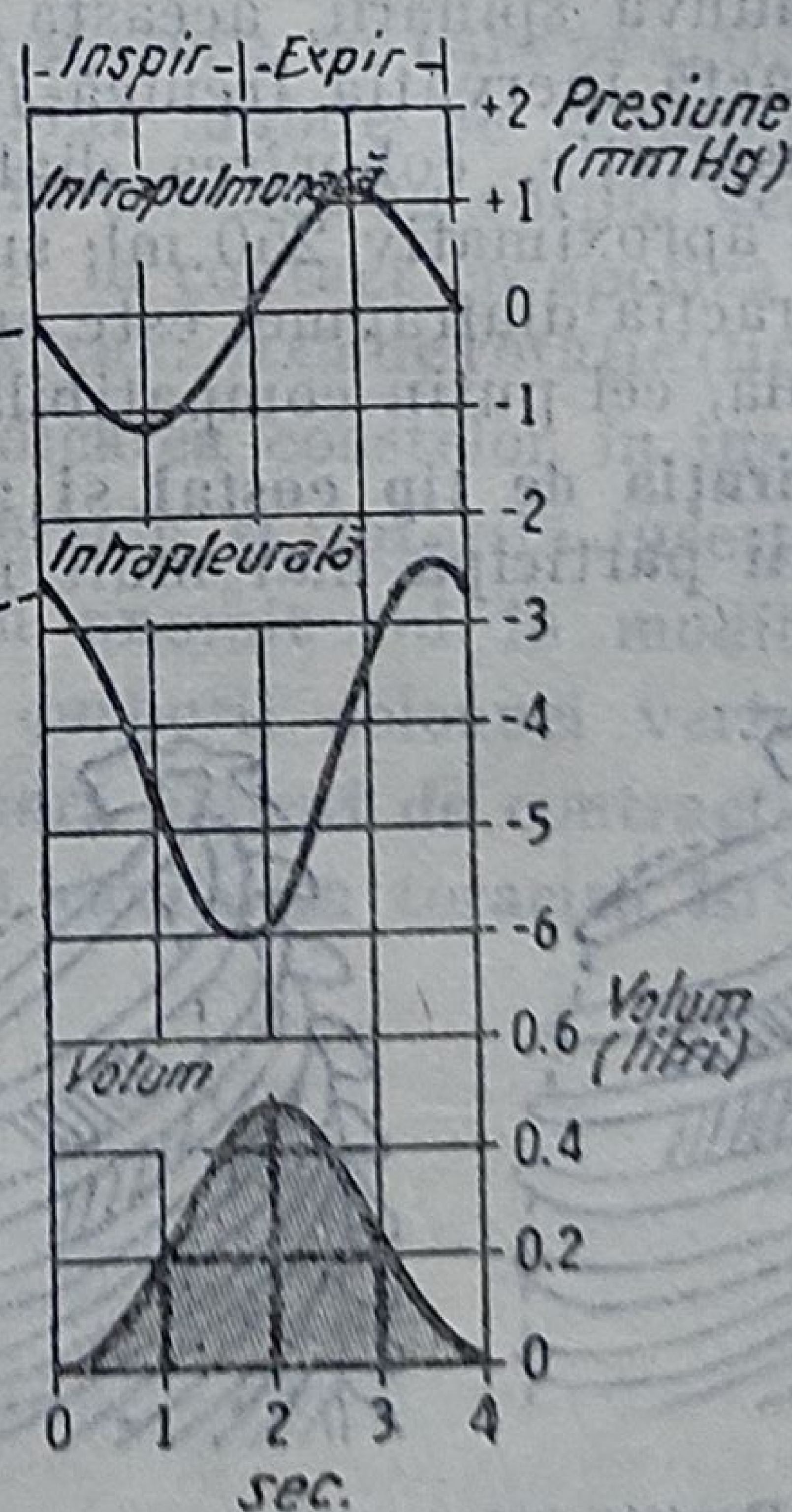


Fig. 3.5. — Presiunile intrapleurală și intratoracală în decursul unei respirații liniștite (aer curent — 500 ml, jos) din Ganong).

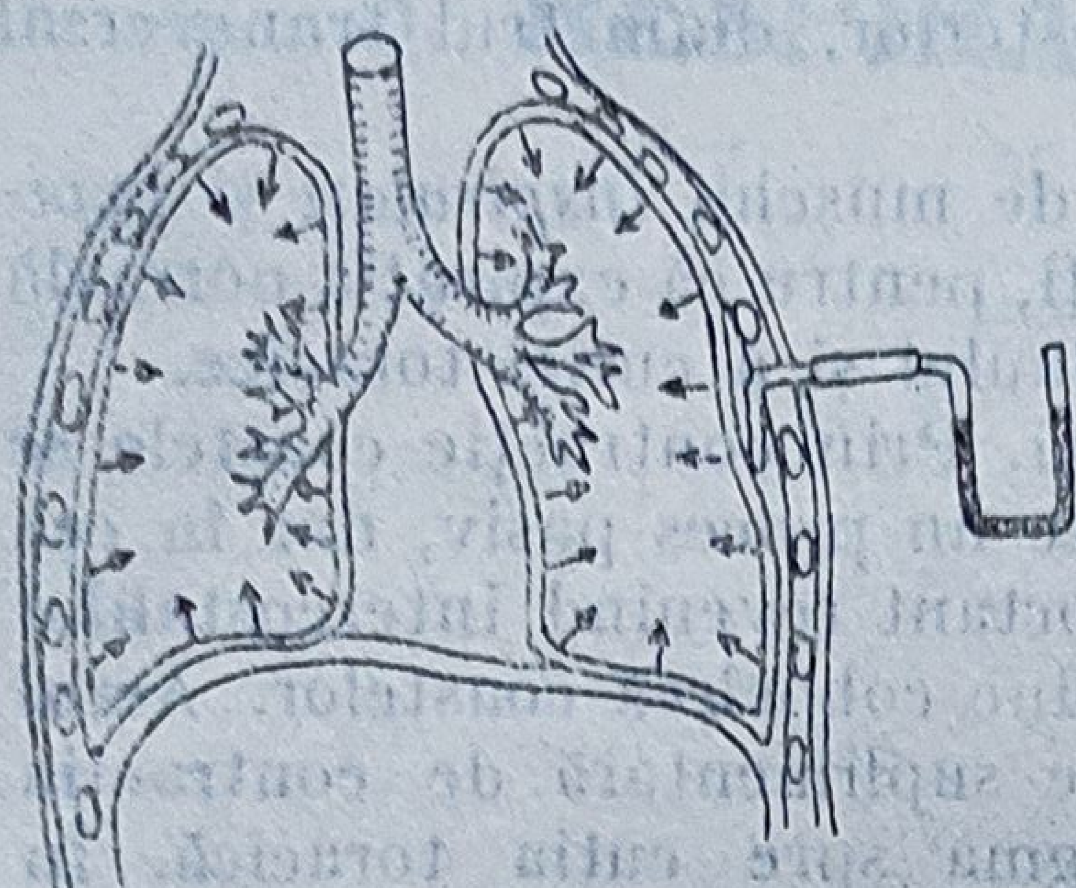
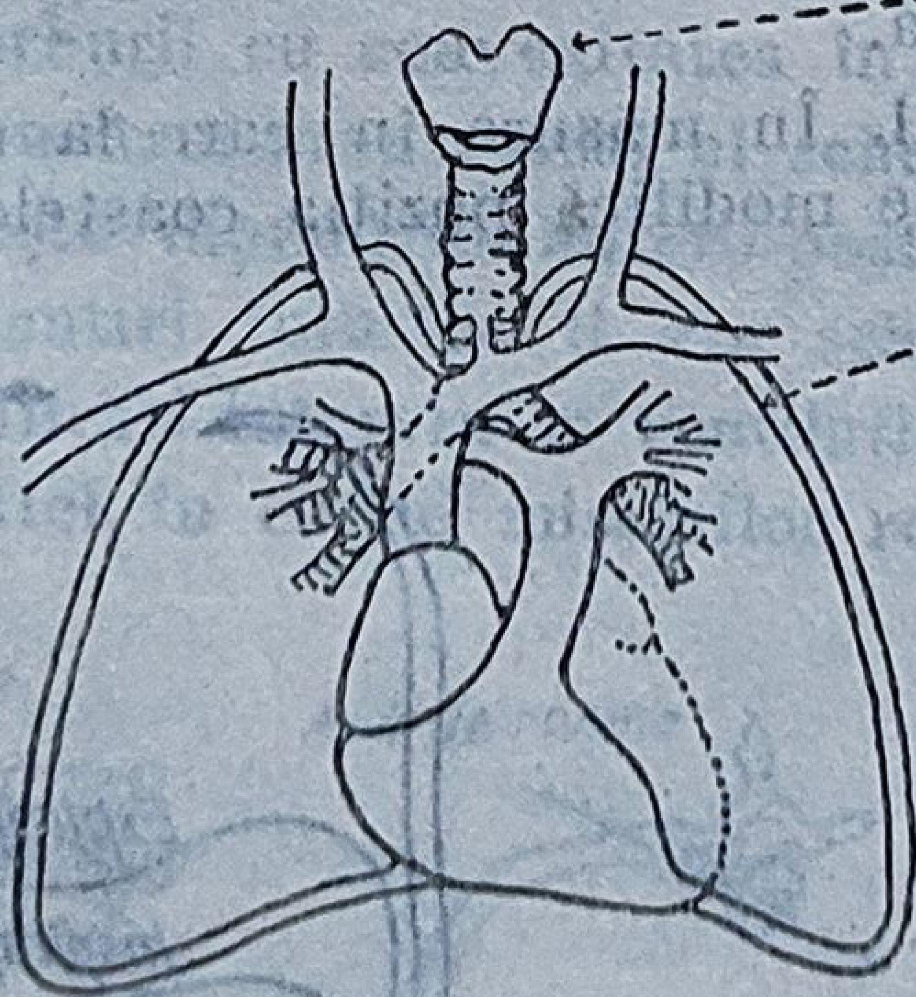


Fig. 3.4 — Elasticitatea pulmonară realizează o forță (în sensul arătat de săgeți) care determină în cavitatea pleurală o presiune negativă.

diafragmei, există un tip de respirație costală și respectiv, abdominală. Respirația costală se întîlnește la femei, fapt care poate fi privit ca un fenomen de apărare a organelor pelvine în cursul sarcinii. Bărbații prezintă un tip de respirație abdominală, modificările excursiilor diafragmei contribuind mai mult la schimbarea dimensiunilor cavității toracice.

Presiunea intrapleurală. Modificările de volum ale toracelui produc prin aderare funcțională modificări de volum ale plămînului. Aderența plămînului la cutia toracică se datorește presiunii negative, față de presiunea atmosferică, care există în cavitatea pleurală (vidul intrapleural), ce în inspirație este mai mare decît în expirație. Acesată presiune poate fi măsurată introducînd în cavitatea pleurală un ac conectat cu un manometru (fig. 3.4).

Într-o respirație liniștită presiunea negativă din inspir este de —6 mmHg și din expir de —2,5 mmHg (fig. 3.5). Cavitatea pleurală este o cavitate vir-



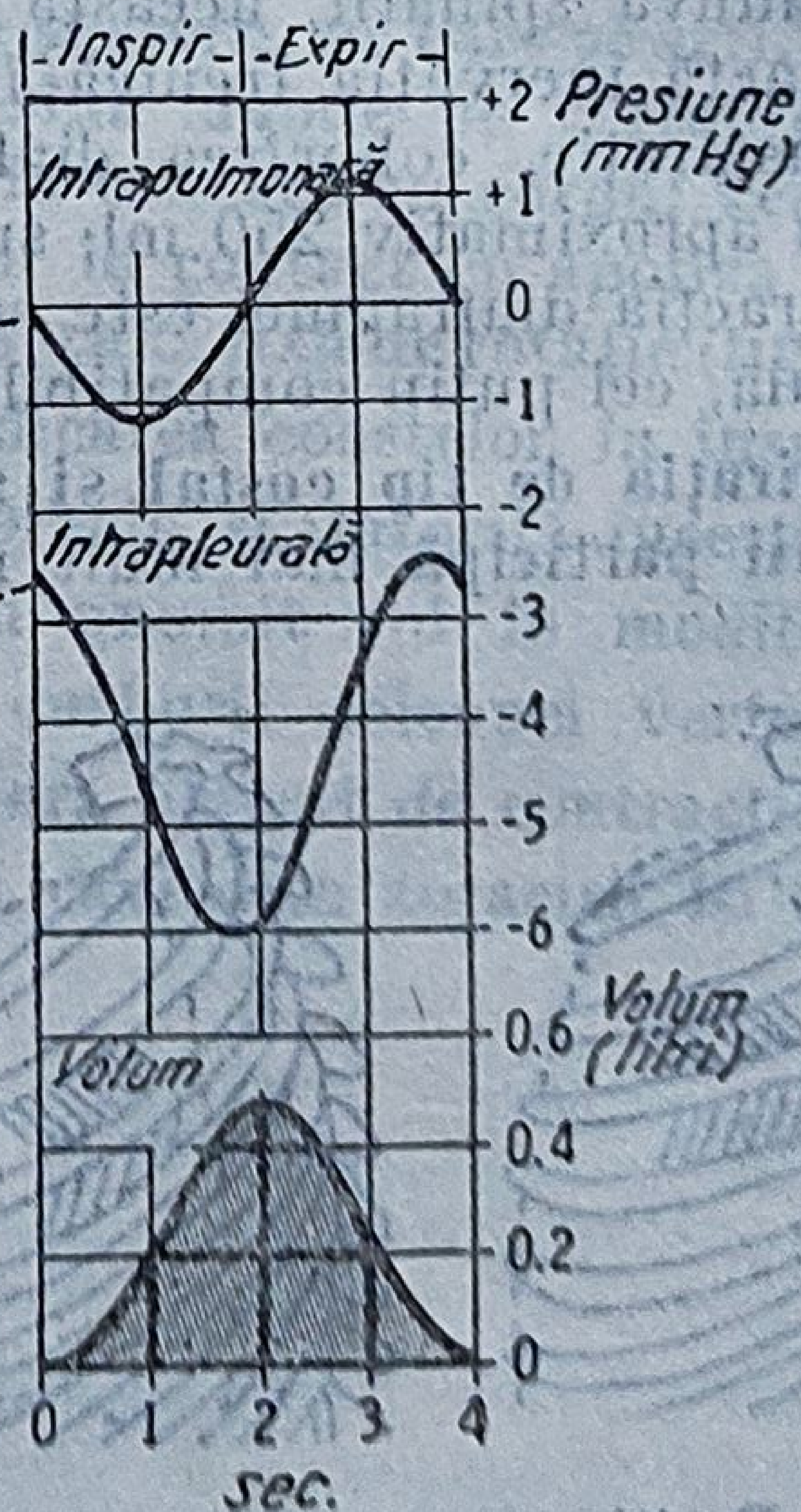


Fig. 3.5. — Presiunile intrapleurală și intratoracală în decursul unei respirații liniștite (aer curent — 500 ml, jos) din Ganong).

tuală delimitată de foița viscerală și parietală a pleurei. Aceasta este acoperită de o peliculă fină de *lichid pleural*. El susține presiunea intrapleurală negativă, deoarece are o tendință continuă de a fi resorbită de capilarele pleurale, îndeosebi viscerale, fapt favorizat de mica presiune hidrostatică prezentată de acestea (7 mmHg), întrucît fac parte din sistemul circulator pulmonar.

Procesele inflamatorii alterează proprietățile fizice ale suprafeței foițelor pleurale ; în consecință mișcările respiratorii sînt stînjenite de durere sau de aderențele care — într-o fază mai tardivă — fixează suprafețele interne ale celor două foițe pleurale.

Cavitatea pleurală rămîne în mod normal o cavitate virtuală în tot cursul vieții. Prin pătrunderea aerului se produce *pneumotoraxul*, plămînul colabînd spre hilul pulmonar. În prezența pneumotoraxului, ventilația pulmonară devine deficitară.

Pneumotoraxul poate fi produs accidental sau în scop terapeutic, în leziuni tuberculoase. Prin pneumotorax plămînul bolnav este scos din funcțiune, ceea ce favorizează cicatrizarea leziunilor.

Mișcările toracelui asigură o *expansiune relativ uniformă* a plămînilor, care sînt solidari cu el, datorită împărțirii în lobi care au mișcări pasive independente. Totuși ventilația nu este egală, pentru că nu toate regiunile pulmonare sînt egal extensibile și nici mobilitatea diferitelor zone ale cutiei toracice nu este egală. Datorită unei cantități mari de țesut fibros, zona hilului este mai puțin extensibilă iar regiunile externe ale plămînului, sărace în țesut fibros sînt mai extensibile. De asemenea, regiunile mai puțin mobile, ca cea apicală, paravertebrală, paramediastinală sînt mai puțin ventilate.

FORȚA DE RETRACȚIE A PLĂMÎNULUI

În ventilația pulmonară un rol tot atît de important ca și mișcările cutiei toracice îl are tendința de retracție (de destindere, de colabare) a plămînului. Plămînul este în permanență extins. Forța lui de retracție, care este singura care intervine într-o expirație liniștită, este generată de *elasticitatea* țesutului pulmonar și de tensiune superficială a lichidului de la suprafața alveolelor, produsă de atracția între molecule care este astfel o forță elastică (fig. 3.6). Importanța acestui din urmă factor este chiar mai mare decît a fibrelor elastice, reprezentînd 2/3 din forța de retracție. În plus retracția este ajutată de elasticitatea cutiei toracice.

Retracției plămînului i se opune *presiunea intrapleurală negativă*.

Elasticitatea plămînului, adică proprietatea lui de retracție, a fost demonstrată prin *experiența Donders*, în care plămînul este introdus sub un clopot de sticlă închis ermetic, traheea fiind intubată (fig. 3.7). Poziția inițială de repaus a plămînului este determinată de presiunea atmosferică. Porțiunea inferioară a clopotului în care este introdus plămînul este închisă cu o membrană elastică. Ori de cîte ori membrana elastică este trasă în jos, în spațiul din jurul plămînului presiunea devine mai mică decît cea atmosferică. Plămînul se întinde și, în consecință, prin tubul fixat la trahee pătrunde aer. Revenind cu membrana la poziția inițială, plămînul se destinde. Astfel se reproduc mișcările din cursul inspirației și al expirației. Valoarea forței elastice a plămînului se măsoară conectînd în trahee, după ce plămînul a fost întins, un manometru pe care se poate citi presiunea. Acesta indică forța

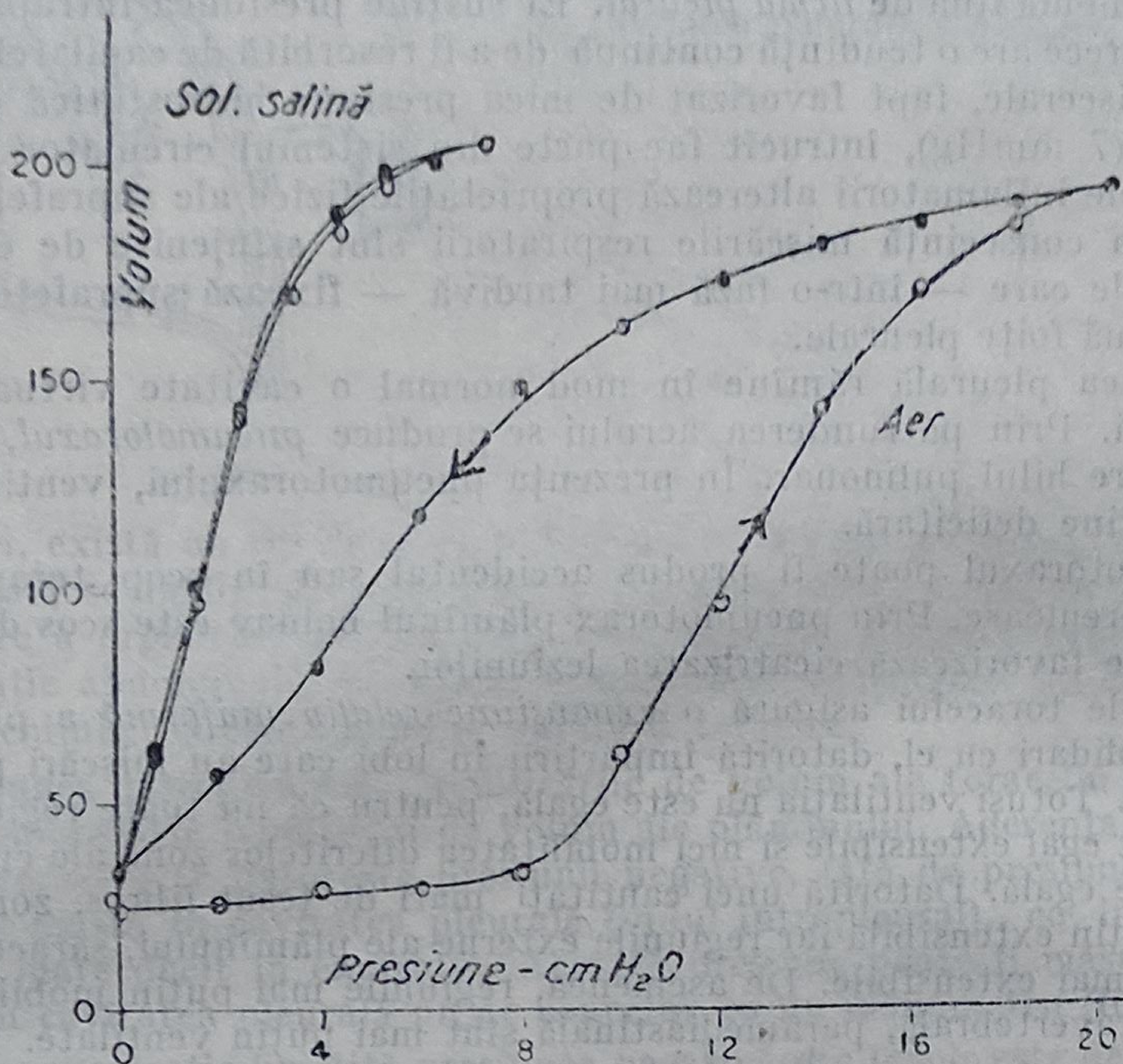


Fig. 3.6 — Demonstrarea importanței forței elastice dezvoltată de tensiunea superficială prin întinderea plămînului (de pisică) alternativ cu soluție salină și cu aer.

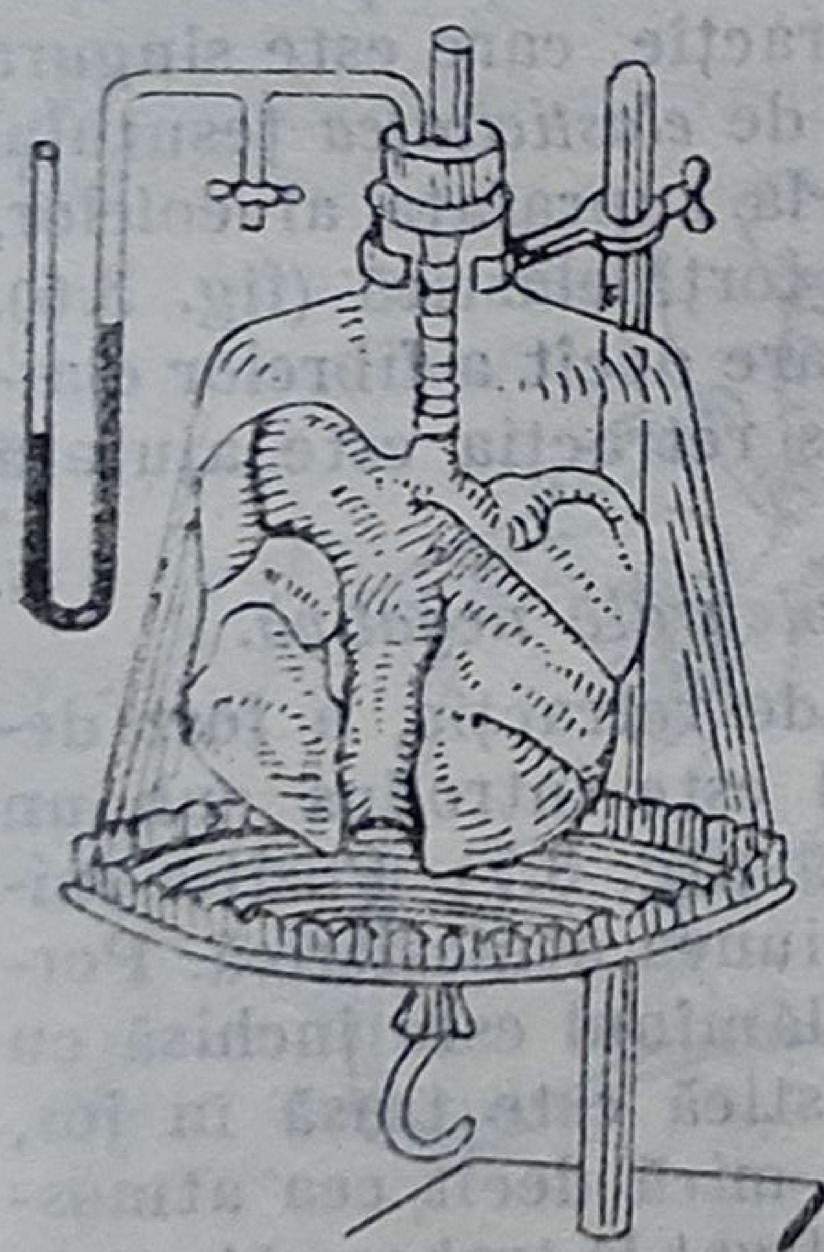


Fig. 3.7 — Experiența lui Donders.

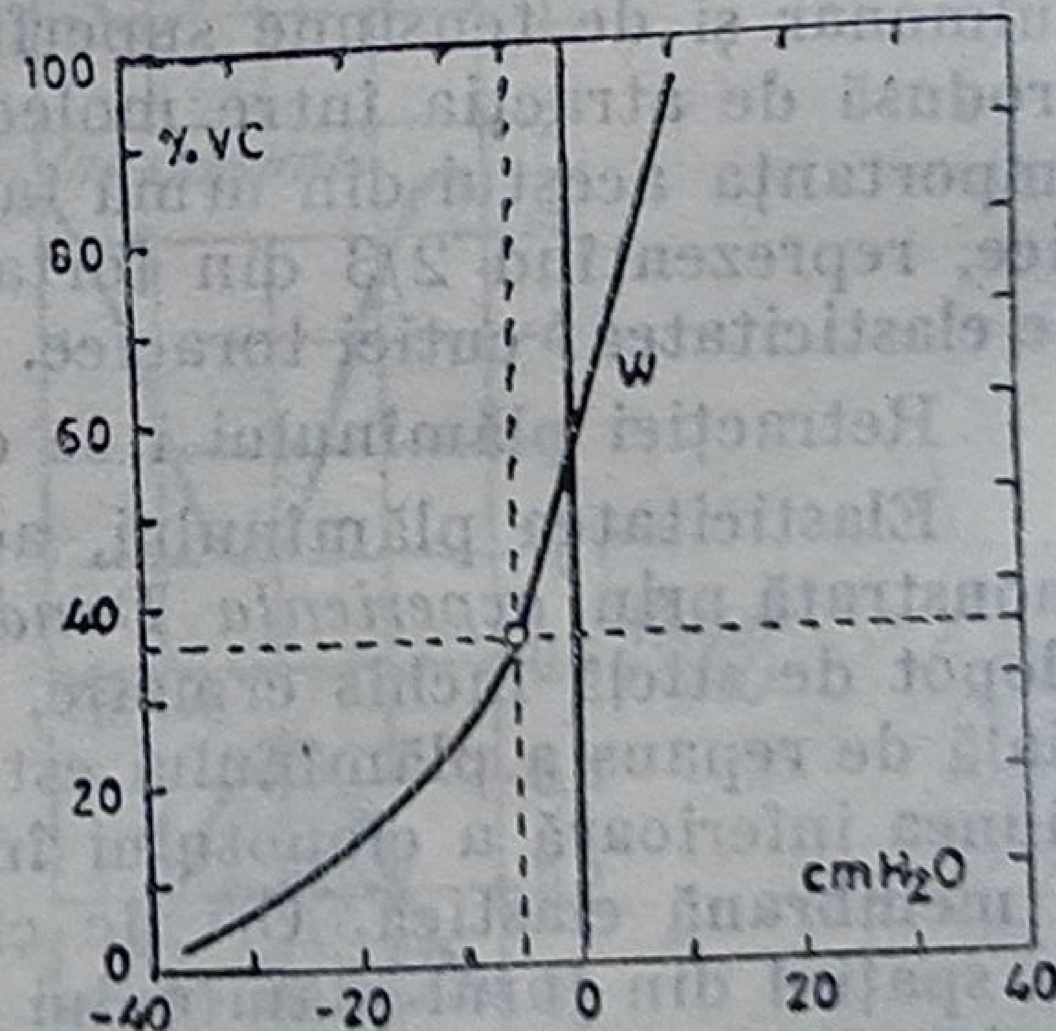


Fig. 3.8 — Complianța pulmonară exprimată prin raportul dintre volumul de aer pulmonar și presiunea intrapulmonară (în cm H_2O).

dezvoltată de elasticitatea pulmonară. Această experiență reproduce felul în care este întins și destins plămînul *in situ*, presiunea negativă creată de membrană simulînd-o pe cea negativă intrapleurală.

În inspirație plămînul *in situ* este dilatat datorită solidarității cu toracele asigurată de presiunea negativă intrapleurală ce depășește clar forța lui de retracție. După inspirație plămînul *in situ* revine la poziția de expir datorită forței retracției produsă, cum s-a amintit, nu numai de proprietățile elastice ale plămînului ci și de ale cutiei toracice.

Forța de retracție a plămînului poate fi caracterizată prin *complianța pulmonară*, definită prin raportul dintre volumul de aer conținut în plămîn fie cu presiunea intrapulmonară pe care aceasta o dezvoltă prin forța de retracție toraco-pulmonară, fie cu presiunea intrapleurală.

Noțiunea de complianță pulmonară (Bayliss și Robertson, 1939) a înlocuit una mai veche, de *elastanță*, ce rezultă din raportul invers, dintre presiune și volum (Mead și Wittenberger, 1953). Ele au aceeași semnificație.

Complianța poate fi exprimată astfel prin raportul dintre volumul pulmonar (în litri) și presiunea intrapulmonară (în cm H_2O) :

$$C = \frac{V\ (\text{litri})}{P(\text{cm } H_2O)}$$

La un subiect normal complianța variază între 0,130—0,200/l cm H_2O, ceea ce înseamnă că 0,130—0,200 ml de aer introdus în plămîn dezvoltă o presiune de un cm H_2O. Acest raport între volumul de aer conținut în plămîn și presiunea intrapulmonară (presiunea din pasagiile aeriene și alveole) este practic ușor de determinat cu ajutorul unei piese bucale prin care cei doi parametri se pot măsura separat. Se oprește de ex. inspirația la un anumit volum și cu glota deschisă se înregistrează presiunea (în cm H_2O) care îi corespunde. Aceiași operație se repetă în decursul expirației. Pînă la limita unei expirații liniștite valorile presiunii sînt pozitive. Sub nivelul acesteia după o expirație forțată presiunea devine negativă (fig. 3.8). Astfel este măsurată complianța *statică*, deoarece cei doi parametri, volumul și presiunea intrapulmonară, sînt apreciate prin oprirea respirației. În limitele unui volum respirator curent presiunile intrapulmonare se schimbă doar cu cîțiva cm H_2O. Printr-o respirație forțată *presiunea intrapulmonară* variază între —40 și +10 cm H_2O. Variațiile presiunii sînt mai mari în alveole decît în bronhii sau trahee.

Complianța toraco-pulmonară poate fi apreciată și prin înregistrarea variațiilor de volum (ΔV) și de presiune (ΔP) intrapleurală (vezi fig. 3.5). Presiunea intrapleurală se deduce din cea intraesofagiană, ce o reproduce cu fidelitate și poate fi înregistrată cu ajutorul unui balonaș umflat sub o anumită presiune. Prin această metodă se poate măsura o complianță *dinamică*, deoarece modificările de volum și de presiune pot fi înregistrate continuu (fig. 3.9). Într-o desfășurare dinamică a respirației se adaugă rezistența opusă aerului prin trecerea lui prin căile respiratorii.

Din raportul dintre volum și presiune înregistrat pe un sistem de axe rezultă în inspirație o curbă cu concavitate superioară, ce corespunde cu volumul de aer mai redus față de presiune, în special la începutul ei. Curba de inspirație, este turtită datorită forțelor de adeziune vîscoelastice din căile aeriene mici ce se opun inițial mai mult întinderii țesutului pulmonar. Prin această solicitare elasticitatea este modificată *(histerezis)* și curba de expirație devine simetrică cu cea de inspirație (fig. 3.10).

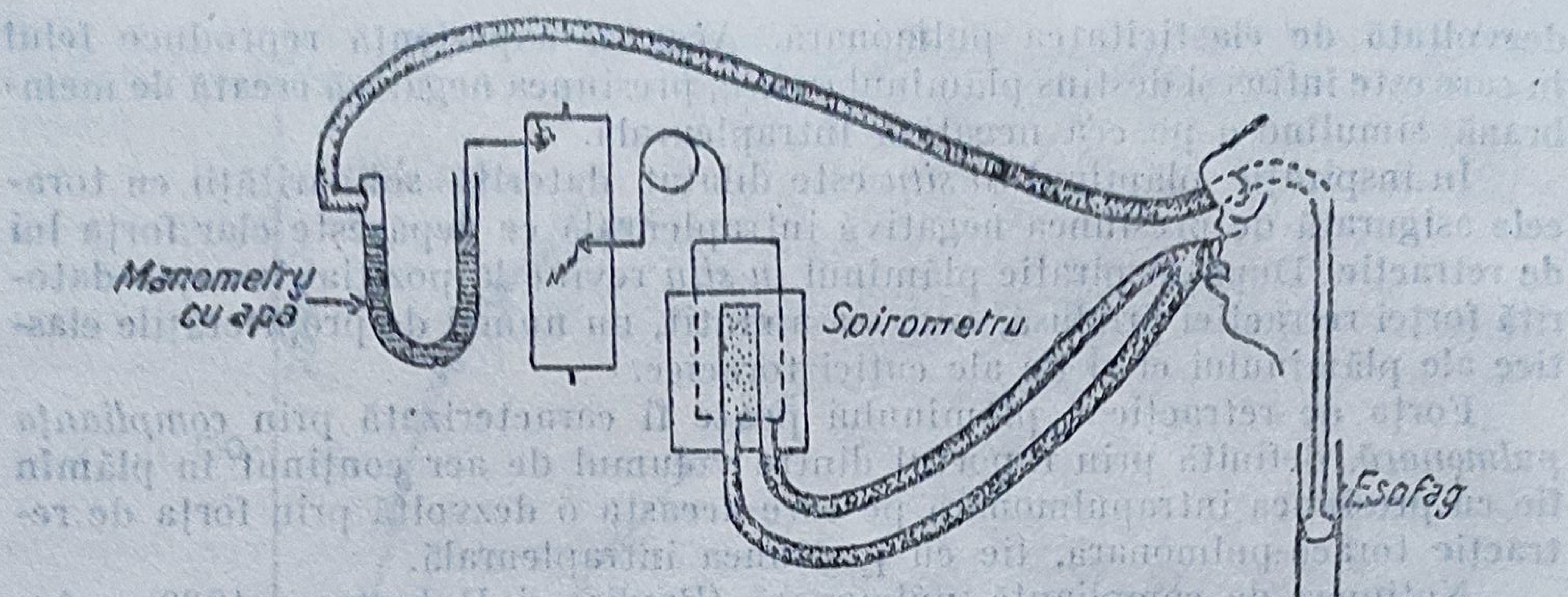


Fig. 3.9 — Înscrierea concomitentă a volumului respirator cu ajutorul unui spirometru și a presiunii intraesofagiene pentru determinarea complianței dinamice.

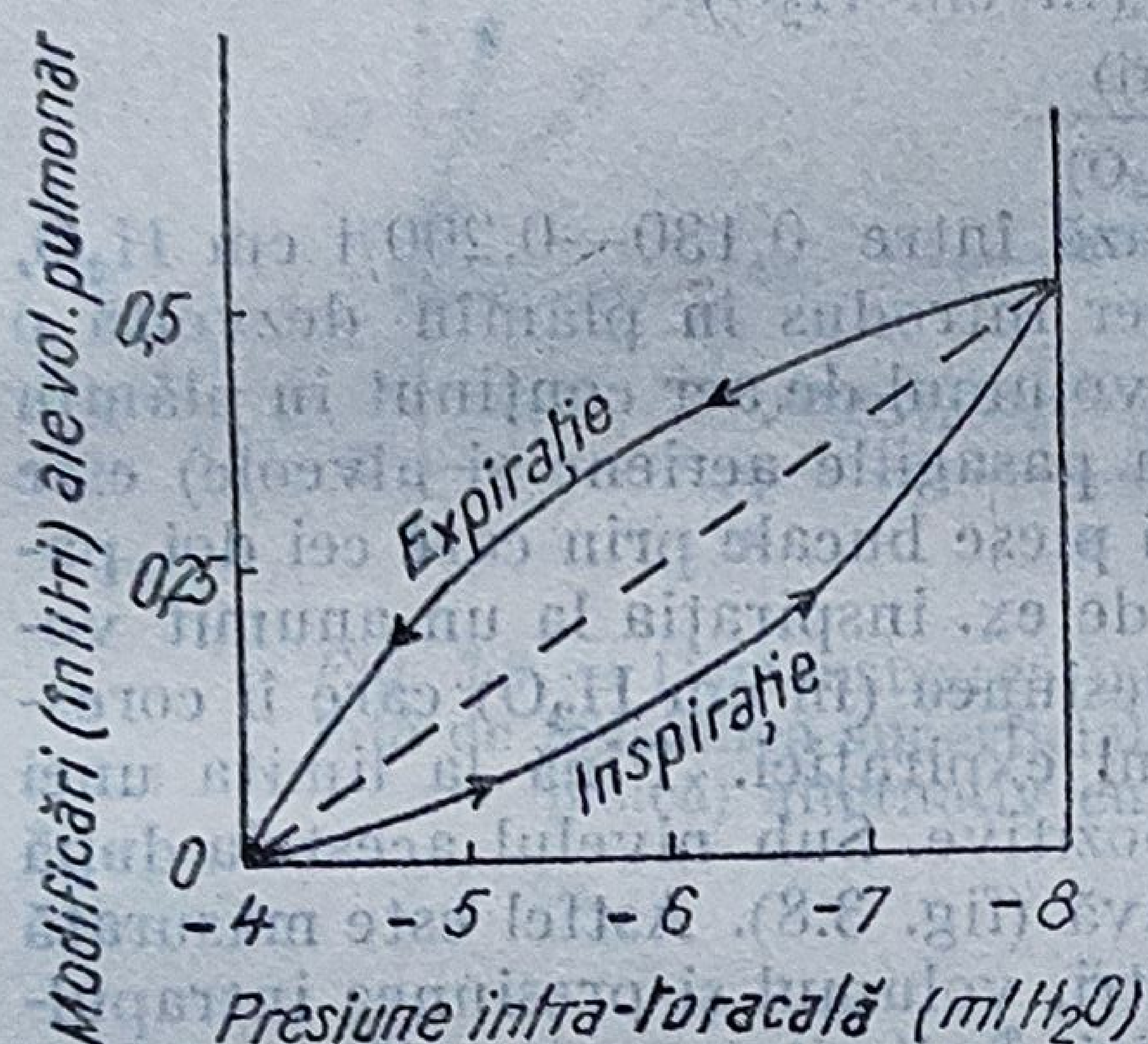


Fig. 3.10 — Complianța pulmonară în inspirație și expirație.

Apropierea de verticală a acestor curbe reflectă o elasticitate mai bună a plămînilor, iar de orizontală, o diminuare a ei.

Determinarea complianței este folosită pentru aprecierea funcționalității respiratorii. În practică se efectuează relativ simplu. Valoarea ei informativă este însă limitată.

Valoarea complianței *variază proporțional cu volumul pulmonar*. Complianța unui singur plămîn este astfel jumătate față de valorile normale. Din această cauză valoarea complianței la nou-născut este de 0,006 l/cm H_2O. În vederea exprimării unitare se utilizează *complianța specifică* ce reprezintă raportul dintre complianța pulmonară și volumul pulmonar. Valorile complianței specifice la adultul sănătos și la copil sînt similare (0,067 l/cm H_2O).

Tensiunea superficială și surfactantul. Cum s-a amintit, forța de retracție pulmonară este determinată de elasticitatea tisulară și de tensiunea superficială ce ia naștere în pelicula fină de lichid ce căptușește peretele alveolar. Această tensiune superficială dă naștere unei forțe de retracție elastică de aproximativ 20 cm H_2O, ce tinde să scadă suprafața alveolelor pulmonare și să producă o colabare (atelectazie).

Importanța tensiunii superficiale poate fi demonstrată cu ajutorul unui plămîn *in vitro* care este extins cu aer și alternativ cu o soluție salină. Prin distensie cu soluție salină la aceeași presiune se destinde mai mult, deoarece aceasta spală filmul de lichid aderent pe suprafața alveolei care dezvoltă tensiune superficială (Morgan, 1971). În același timp dispare și deosebirea de raport dintre volum și presiunea ce există prin întinderea și destinderea cu aer a plămînului (prin histeresis), ce este datorată forței adezive generată de tensiunea superficială ce trebuie învinsă prin umflare.

Tensiunea superficială este diminuată de prezența în lichidul de la suprafața alveolei a unei substanțe denumită *surfactant* (Clements, 1957). Surfactantul este secretat de celulele alveolare. Este compus dintr-un complex de lipide și proteine, primele cu rol mai important, fiind și mai bine conoscute. Acestea sînt sintetizate în reticulul endoplasmatic și transportate prin complexul Golgi la *corpusculii lamelari* (fig. 3.11), organite specializate, denumite astfel din cauza organizării lamelare circulare concentrice. Sînt depozitare de fosfolipide. Componentul lipidic principal atît cantitativ (50%) cît și funcțional este dipalmitoilfosfatidilcolina (sinonim = dipalmitoil-lecitină). Alți compuși lipidici sînt fosfatidilcolina, gliceroli, etanolamine, inozitolul, colesterolul. Aceste substanțe sînt formate *de novo* și în parte recaptate. Împreună cu unele proteine sînt secretate la suprafața alveolară, unde formează un strat *discontinuu* (nu continuu cum s-a presupus).

Secreția de surfactant este stimulată de acetilcolină, fiind blocată corespunzător de atropină. Este stimulată și de agenți beta-adrenergici, efect blocat de propranolol. Se pare că stimularea colinergică este condiționată de cea adrenergică.

Datorită proprietății lui de a scădea tensiunea superficială reduce tendința de retracție alveolară. Prezența surfactantului scade efortul muscular necesar ventilației.

La copiii nou-născuți, în special la prematuri, secreția de surfactant poate fi deficitară, ceea ce determină o atelectazie alveolară difuză și instalarea unei insuficiențe respiratorii.

Datorită surfactantului tensiunea superficială variază în funcție de suprafața alveolară : în alveolele retractate, cu suprafață mică, concentrația lui crește și scade mai mult tensiunea superficială. Este prevenită astfel retracția alveolelor, aspect cu atît mai important cu cît conform legii Laplace (tensiune = raza × presiune) pentru menținerea deschisă a alveolelor mici

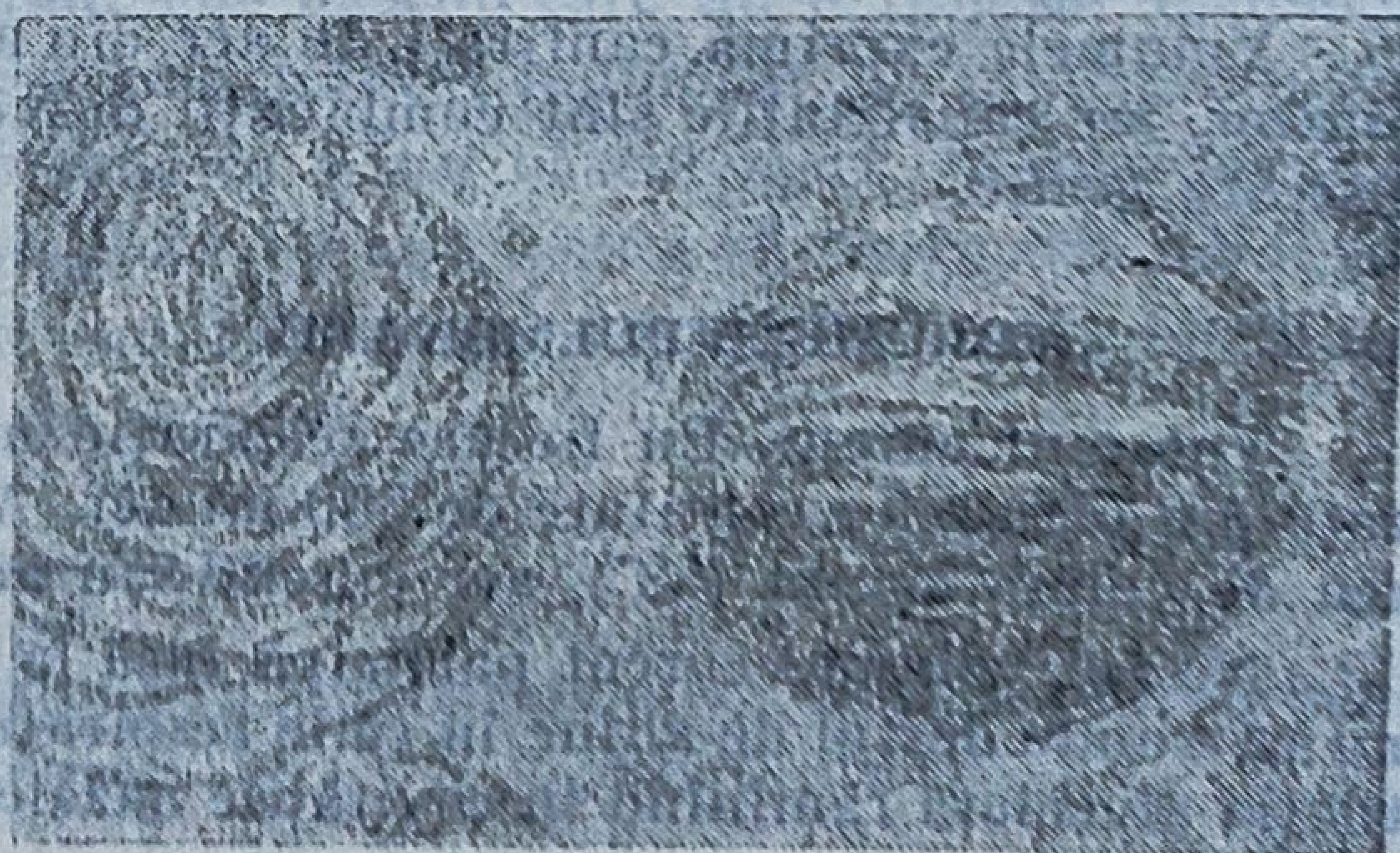


Fig. 3.11 — Corpusculi lamelari în celule alveolare de tip II. Aspect electronmicroscopic (Gil J., 1985).

este nevoie de o presiune mai mare, conform relației $P = \frac{T}{R}$. Dacă o alveolă mare și una mică sînt situate alături, aerul se îndreaptă spre cea mare, proces denumit *instabilitate alveolară*. Surfactantul se opune acestei repartiții inegale a aerului, prin scăderea mai mare a tensiunii superficiale în alveolele mai mici. La această stabilizare contribuie și adeziunea ce există între alveolele invecinate, ce le solidarizează mișcările. Astfel dimensiunile alveolelor se echilibrează.

Surfactantul previne edemul pulmonar deoarece contrabalansează și tendința tensiunii superficiale de a antrena apa din lichidul interstițial. Absența lui produce edem pulmonar.

Rezistența la flux

S-a amintit că valoarea complianței statice este mai mare decît a celei dinamice deoarece prin respirație trecerea aerului prin căile aeriene pulmonare întîmpină o anumită rezistență. Această rezistență la flux se opune, alături de rezistența tisulară, retracției elastice a plămînului dezvoltată de structurile lui și de ale cutiei toracice.

Aproximativ jumătate din această rezistență se datorează trecerii aerului prin cavitatea nazală datorită importantelor turbulențe de la acest nivel. Rezistența opusă curgerii aerului cînd se respiră pe gură este mică. Restul rezistenței este produsă la nivelul ramificațiilor arborelui bronșic, de la bronhiile principale pînă la canalele alveolare. Rezistența la fluxul aerului crește prin îngustarea lumenului bronșic și al bronhiolelor (prin contracția musculaturii lor netede ca și prin congestia și inflamația mucoasei ș.a.) și este influențată de modificarea densității aerului respirat (de hipo- și hiperbarism).

Rezistența tisulară se opune în general mișcărilor respiratorii prin frecarea produsă de deplasarea plămînilor, a cutiei toracice și a diafragmei. Rezistența tisulară nu se poate măsura direct ci rezultă din diferența față de rezistența pulmonară totală. Valoarea rezistenței tisulare este de aproximativ 20—30% din rezistența pulmonară totală.

VOLUME ȘI CAPACITĂȚI PULMONARE

În decursul respirației normale sau forțate sînt introduse și expulzate din plămîni cantități de aer caracteristice. În scop de schematizare (practică și didactică) acestea sînt împărțite în volume și capacități.

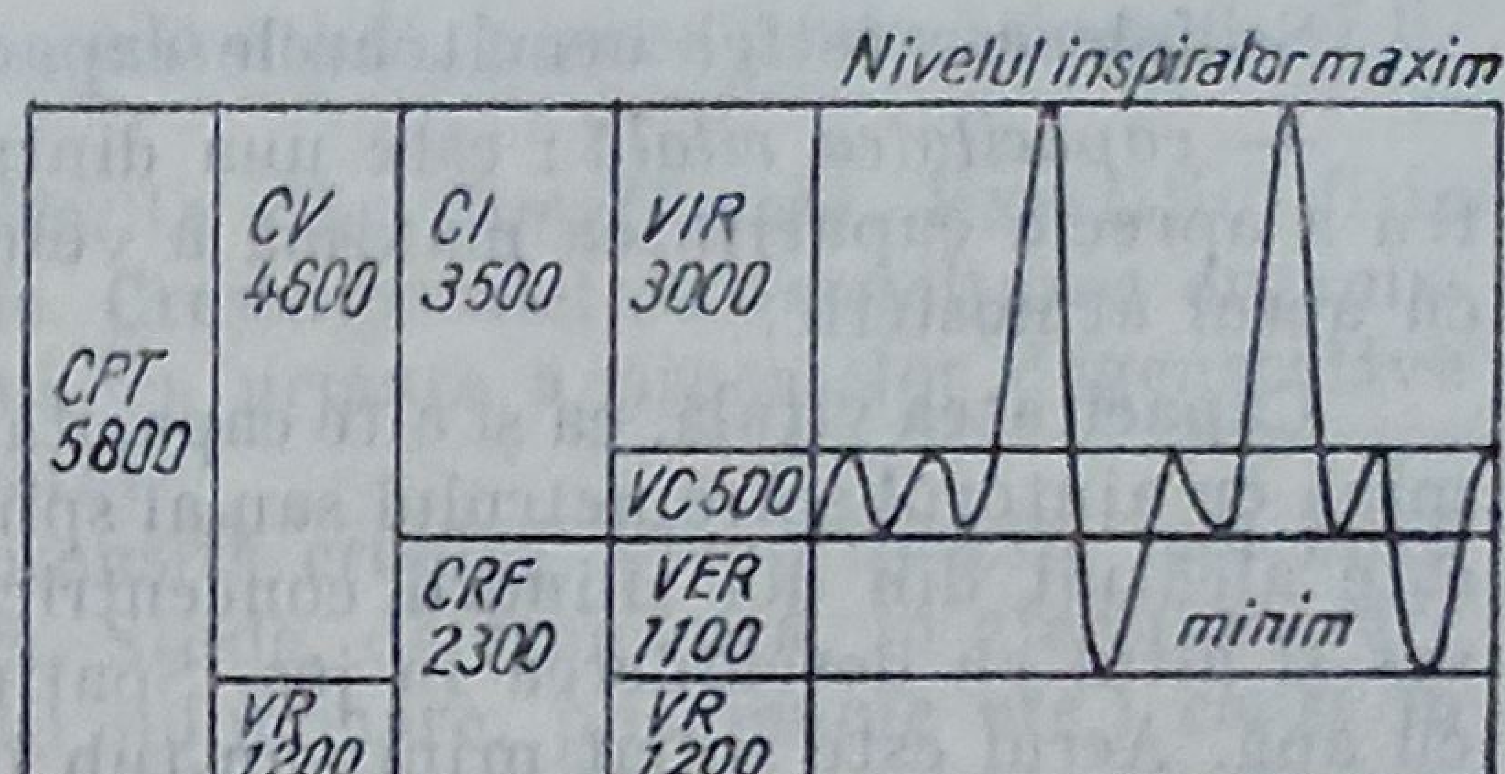
Volumele exprimă cantități de aer din anumite momente ale ciclului respirator, iar capacitațile sînt combinații de volume. Aceste valori pot fi înregistrate grafic.

VOLUMELE PULMONARE

Volumul curent. Cu fiecare respirație normală este introdusă și expulzată din plămîni o cantitate de 500 ml aer. Această cantitate poartă denumirea de volum curent (VC), aer curent sau aer respirator.

Nu tot volumul curent participă însă la schimbările respiratorii. O parte nu pătrunde destul de adînc în căile respiratorii ca să poată participa la ventilația alveolară rămînînd în cavitățile nazale, faringe, trahee, bronhii și bron-

Fig. 3.12 — Volume și capacități respiratorii (în mililitri).



hiole. Spațiul ocupat de acest aer indiferent pentru ventilație poartă denumirea de spațiu mort anatomic și are o valoare de 150 ml. Din cei 500 ml aer introduși în aparatul respirator, la schimburile respiratorii participă deci numai 350 ml (500—150 ml).

Spațiul mort funcțional cuprinde în afară de căile aeriene extraalveolare și o porțiune alveolară nefuncțională. Nu este deci identic cu cel anatomic, ci variază cu intensitatea respirației și cu gradul de participare la schimbul alveolo-capilar. În hiperventilație crește.

Volumul inspirator de rezervă. După o inspirație normală mai poate fi introdusă în plămîn o cantitate de aer egală cu aproximativ 3 000 ml. Această cantitate suplimentară — introdusă după o inspirație normală printr-o inspirație forțată — poartă denumirea de aer complementar sau volum inspirator de rezervă (VIR) (fig. 3.12).

Volumul expirator de rezervă. După o expirație normală, o expirație forțată mai elimină aproximativ 1 100 ml aer, denumit volum expirator de rezervă (VER).

Volumul rezidual. După expulzia volumului expirator de rezervă, în plămîni mai rămîne o cantitate de 1 200 ml de aer, care poartă denumirea de volum rezidual (VR) sau aer rezidual. Se poate măsura pe cadavru deschizînd cavitatea pleurală ; drept urmare, aerul atmosferic pătrunde între foițele pleurale, și, comprimînd plămînul, elimină acest aer rezidual.

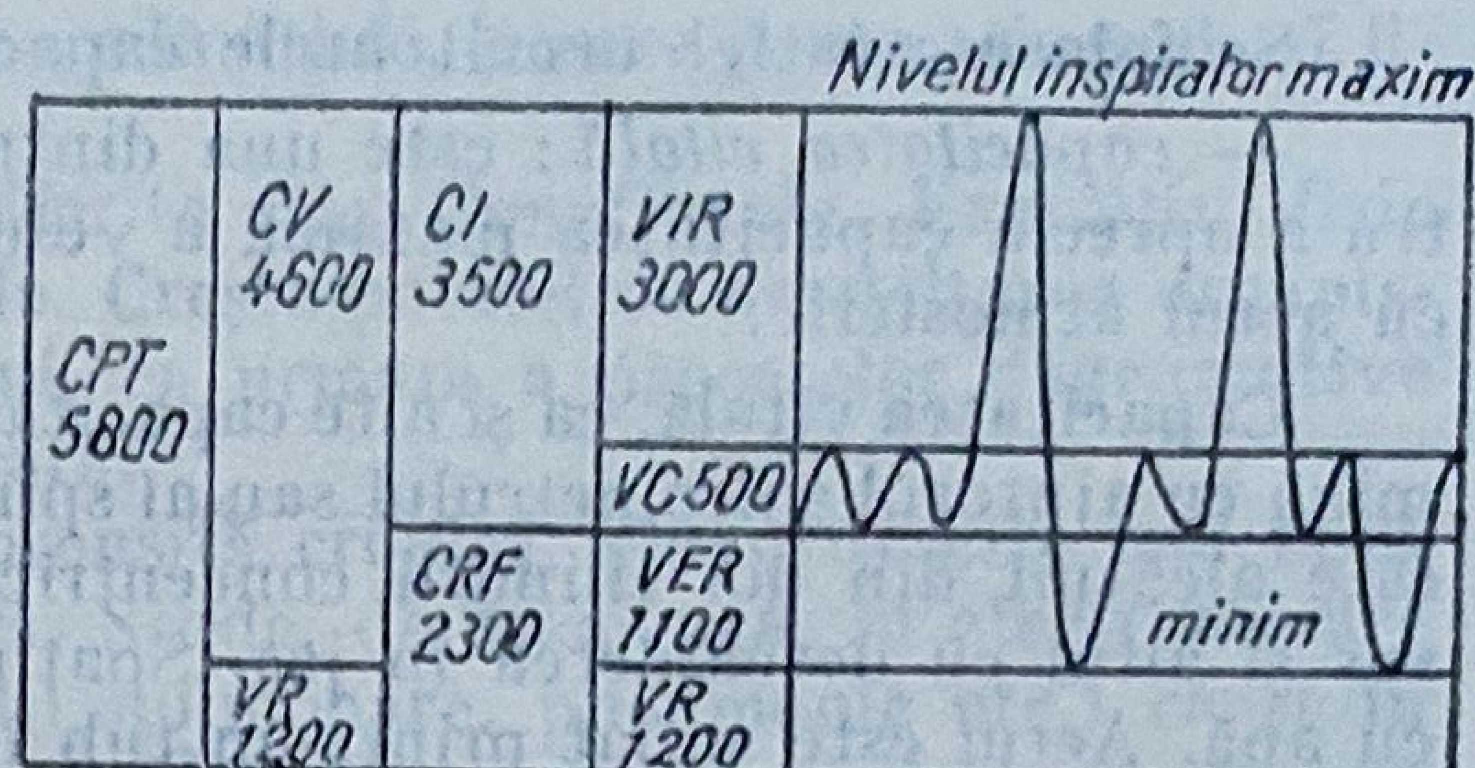
Volumul rezidual are o compoziție relativ constantă, într-o anumită măsură independentă de inspirație și expirație.

Aerul minimal. După eliminarea aerului rezidual mai rămîne în plămîn o cantitate de aer (200 ml), denumit aer minimal, a cărui determinare este importantă pentru medicina legală. Un țesut pulmonar care conține aer minimal plutește la suprafața apei (proba docimaziei hidrostatice pulmonare este pozitivă). Plămînul unui nou-născut care nu a respirat niciodată nu conține aer minimal. În acest caz, țesutul pulmonar nu plutește (proba docimaziei este negativă) și înseamnă că a fost născut mort. În moartea prin înec alveolele pulmonare sînt umplute cu apă, astfel că docimazia va fi negativă. Dacă țesutul pulmonar al unui cadavru scos din apă plutește înseamnă că moartea a survenit înainte de imersie.

CAPACITĂȚILE PULMONARE

Pentru a caracteriza ventilația pulmonară este uneori util să se determine odată mai multe volume pulmonare.

Fig. 3.12 — Volume și capacități respiratorii (în mililitri).



liole. Spațiul ocupat de acest aer indiferent pentru ventilație poartă denumirea de spațiu mort anatomic și are o valoare de 150 ml. Din cei 500 ml aer introduși în aparatul respirator, la schimburile respiratorii participă deci numai 350 ml (500—150 ml).

Spațiul mort funcțional cuprinde în afară de căile aeriene extraalveolare și o porțiune alveolară nefuncțională. Nu este deci identic cu cel anatomic, ci variază cu intensitatea respirației și cu gradul de participare la schimbul alveolo-capilar. În hiperventilație crește.

Volumul inspirator de rezervă. După o inspirație normală mai poate fi introdusă în plămîn o cantitate de aer egală cu aproximativ 3 000 ml. Această cantitate suplimentară — introdusă după o inspirație normală printr-o inspirație forțată — poartă denumirea de aer complementar sau volum inspirator de rezervă (VIR) (fig. 3.12).

Volumul expirator de rezervă. După o expirație normală, o expirație forțată mai elimină aproximativ 1 100 ml aer, denumit volum expirator de rezervă (VER).

Volumul rezidual. După expulzia volumului expirator de rezervă, în plămîni mai rămîne o cantitate de 1 200 ml de aer, care poartă denumirea de volum rezidual (VR) sau aer rezidual. Se poate măsura pe cadavru deschizînd cavitatea pleurală ; drept urmare, aerul atmosferic pătrunde între foițele pleurale, și, comprimînd plămînul, elimină acest aer rezidual.

Volumul rezidual are o compoziție relativ constantă, într-o anumită măsură independentă de inspirație și expirație.

Aerul minimal. După eliminarea aerului rezidual mai rămîne în plămîn o cantitate de aer (200 ml), denumit aer minimal, a cărui determinare este importantă pentru medicina legală. Un țesut pulmonar care conține aer minimal plutește la suprafața apei (proba docimaziei hidrostatice pulmonare este pozitivă). Plămînul unui nou-născut care nu a respirat niciodată nu conține aer minimal. În acest caz, țesutul pulmonar nu plutește (proba docimaziei este negativă) și înseamnă că a fost născut mort. În moartea prin înec alveolele pulmonare sînt umplute cu apă, astfel că docimazia va fi negativă. Dacă țesutul pulmonar al unui cadavru scos din apă plutește înseamnă că moartea a survenit înainte de imersie.

CAPACITĂȚILE PULMONARE

Pentru a caracteriza ventilația pulmonară este uneori util să se determine odată mai multe volume pulmonare.

Se folosesc astfel următoarele capacități :

— *capacitatea vitală* : este una dintre cele mai folosite determinări pentru a aprecia capacitatea maximă a volumului de aer care poate fi schimbat cu aerul atmosferic.

Capacitatea vitală, ca și alte capacități sau volume (vezi fig. 3.12), se determină cu ajutorul spirometrului sau al spirografului. Cel mai simplu spirometru este alcătuit din doi cilindrii concentrici (fig. 3.13), unul cu deschiderea în sus și altul cu deschiderea în jos. Spațiul cuprins între cilindri este umplut cu apă. Aerul este suflat printr-un tub în cilindrul interior. Pe măsură ce se elimină apa, cilindrul interior se ridică. Cantitatea de aer expulzat se citește pe o scară gradată.

După o inspirație forțată, maximă, se expiră volumul inspirator de rezervă (3 000 ml), volumul curent (500 ml) și expirator de rezervă (1 100 ml). Cantitatea totală de aer eliminată astfel poartă denumirea de capacitate vitală (CV) ce este de cca 4 600 ml. Este mai mare la sexul masculin și mai mică la cel feminin. Există mari variații individuale.

Capacitatea vitală este direct proporțională cu înălțimea (fig. 3.14). Valorile normale ale capacității vitale în funcție de greutate și înălțime se apreciază pe baza unor date statistice. Ea poate fi dedusă și din produsul dintre înălțime, în centimetri, cu un factor egal cu 25 pentru bărbați și cu 20 pentru femei. Rezultatul se exprimă în mililitri de aer.

Valoarea capacității vitale față de valorile standard este modificată de poziția corpului, de forța mușchilor respiratori și de distensibilitatea pulmo-

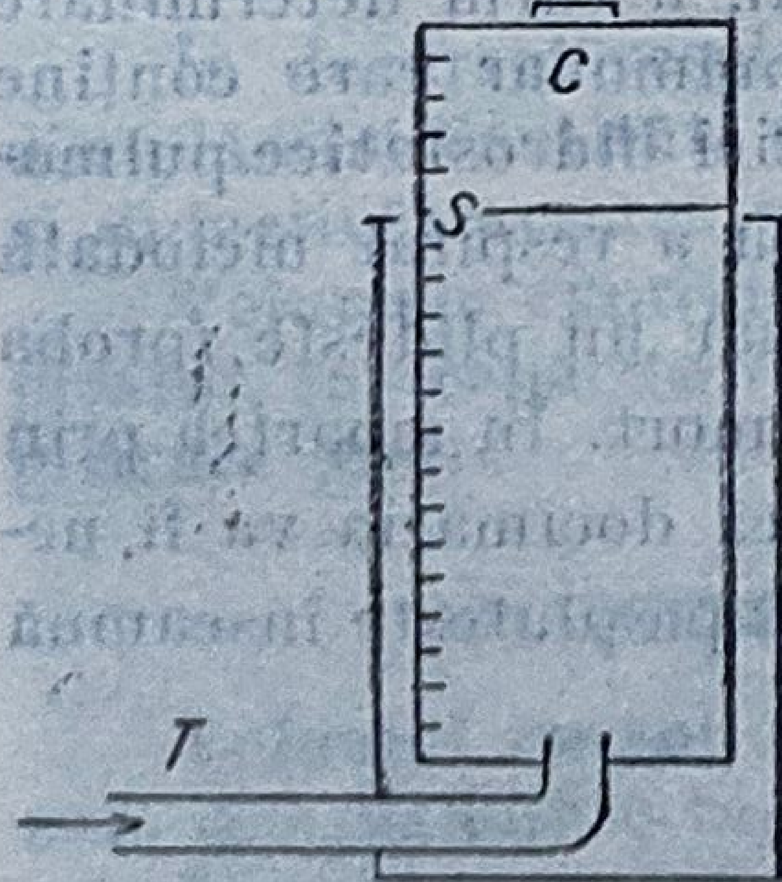


Fig. 3.13 — Spirometru.

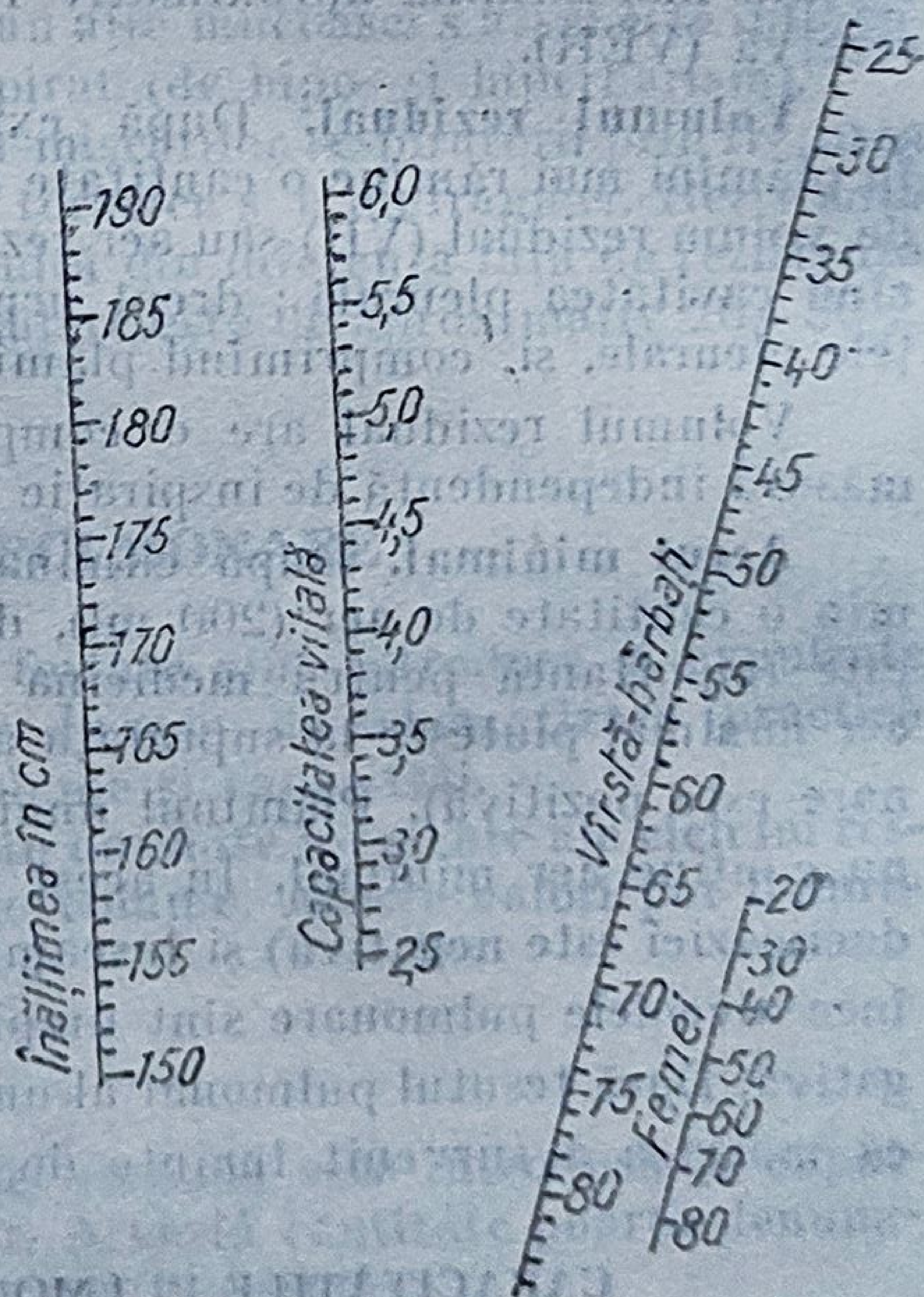


Fig. 3.14 — Nomograma din care rezultă raportul dintre înălțime, vîrstă și sex și capacitatea vitală aproximativ normală.

nară. Este mai mică la femei şi mai mare la atleţi, la care poate atinge 6—7 litri (30—40% peste normal).

Capacitatea vitală variază în diferite stări funcţionale. Exerciţiul fizic o măreşte, iar viaţa sedentară o scade. Creşte paralel cu dezvoltarea organismului şi începe să scadă de la 40 ani, ca urmare a proceselor degenerative care micşorează elasticitatea pulmonară.

În tuberculoză, emfizem, astm, bronşită cronică, pleurezie este mai mică deoarece scade complianţa pulmonară. Scade, de asemenea, în afecţiuni care reduc suprafaţa respiratorie (congestii pulmonare, pneumonie etc.) ca şi în paralizii ale muşchilor respiratori.

— *capacitatea inspiratorie* (CI) este egală cu VC + VIR, avînd o valoare de circa 3 500 ml (500 + 3 000 ml). Se determină după o inspiraţie forţată după care se execută o expiraţie normală.

— *capacitatea reziduală funcţională (CRF)* este egală cu suma dintre VER şi VR, fiind de cca 2 300 ml (1 100 + 1 200).

— *capacitatea pulmonară totală (CPT)* = VC + VER + VR + VIR = 5 800 ml (500 + 1 100 + 1 200 + 3 000).

Valorile menţionate sînt medii şi se referă la indivizi tineri, de sex masculin, sănătoşi. Sexul feminin prezintă valori mai mici cu 20—25%. Ele variază chiar în condiţii normale, în funcţie de diferiţi factori ca înălţime, greutate (obezii prezintă valori mai scăzute).

Volumul respirator pe minut (VRM) (debitul respirator) reprezintă cantitatea de aer expulzat într-un minut ; se poate determina cunoscînd frecvenţa mişcărilor respiratorii şi volumul aerului expirat. La adulţii de 30 ani este de 6—8 litri/minut la o frecvenţă a respiraţiei de 16/minut, aerul curent fiind egal cu 500 ml.

Debitul respirator maxim (DRM), care exprimă limita superioară a VRM, poate avea în efort valori de 100 l sau chiar mai mult.

Volumul expirator maxim pe secundă (VEMS) este cantitatea maximă de aer care poate fi eliminată după o inspiraţie maximă într-o secundă. Este cu puţin mai mare decît 70% din capacitatea vitală. Se măsoară cu ajutorul unui spirograf (fig. 3.15) care permite şi înregistrarea de volume şi capacităţi pulmonare (fig. 3.16).

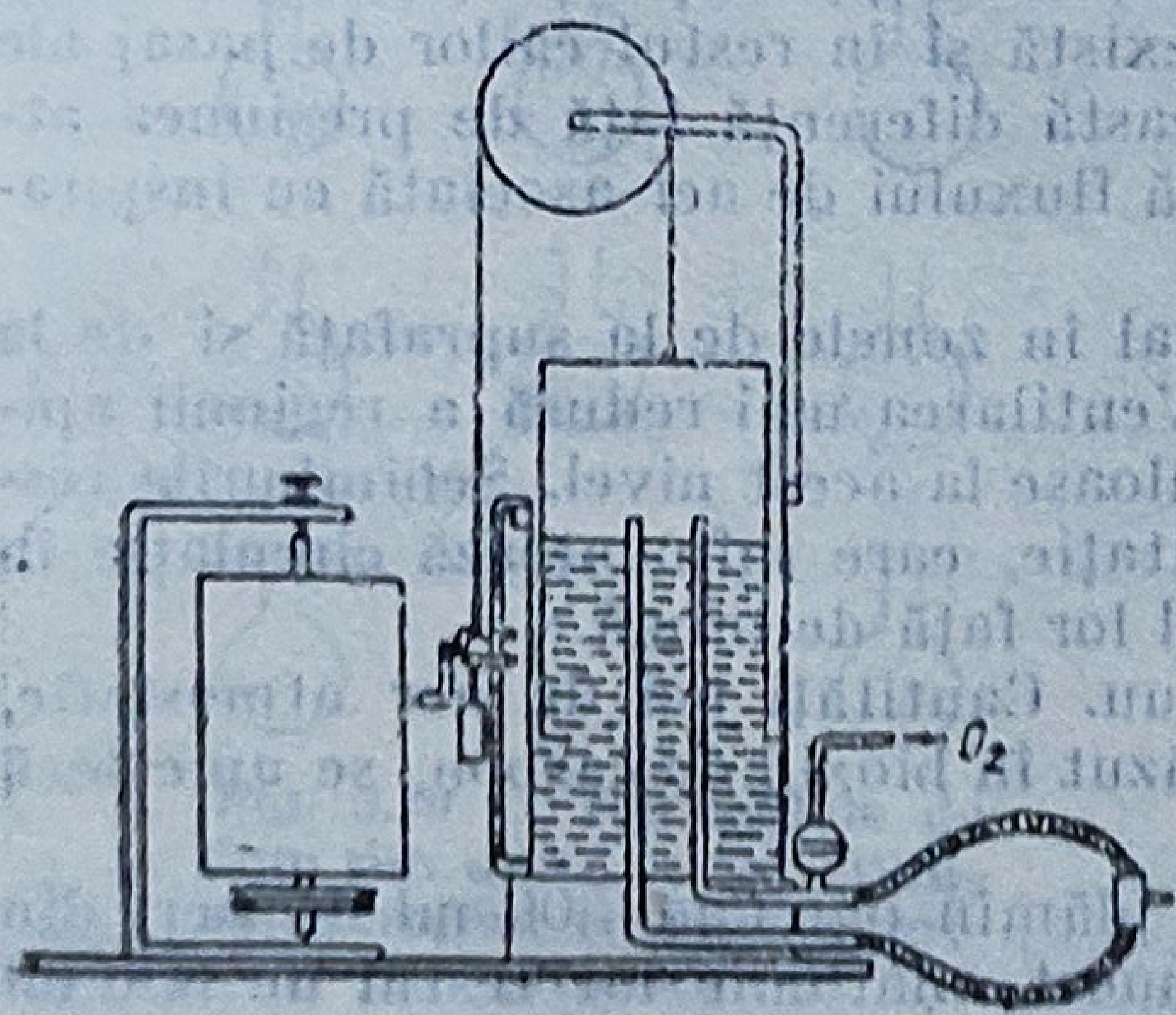


Fig. 3.15 — Spirograf.

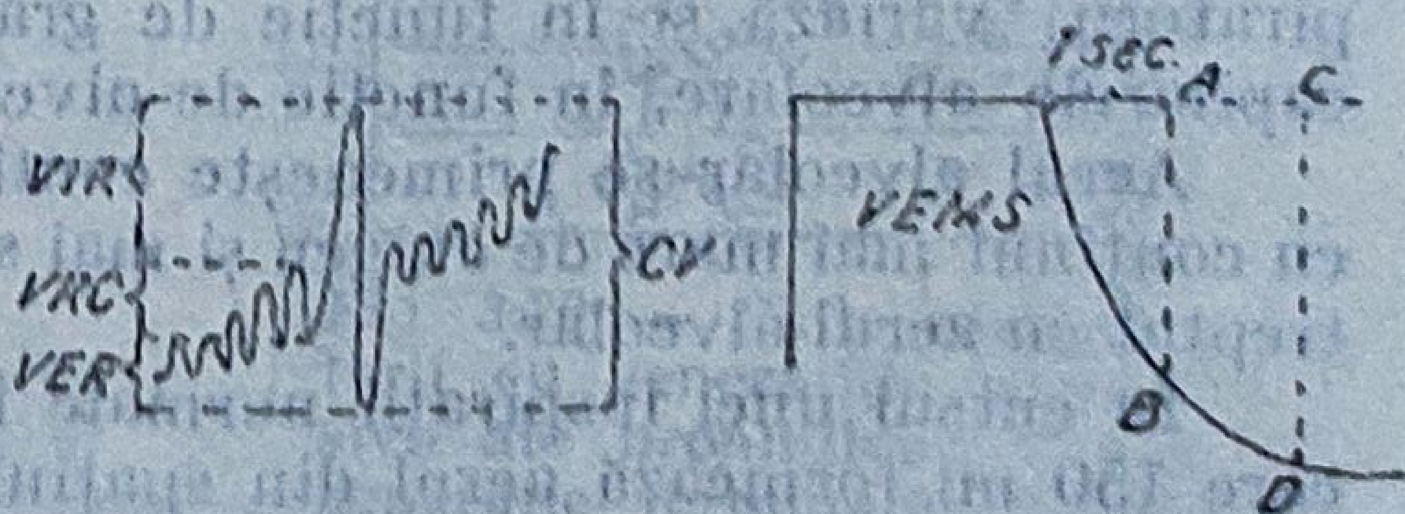


Fig. 3.16 — Înregistrarea volumelor respiratorii şi a VEMS.

VENTILAȚIA PULMONARĂ

Prin ventilație pulmonară se înțelege schimbul de aer dintre mediul înconjurător și alveolele pulmonare. Alveola (fig. 3.17) este unitatea funcțională a plămînului. Aici aerul vine în contact cu sîngele aflat în capilarele pulmonare prin intermediul endoteliului capilar și al membranei alveolare (fig. 3.18). Numărul alveolelor active este determinat de necesitățile de moment.

Aerul alveolar se amestecă cu aerul atmosferic datorită mișcărilor respiratorii. Cînd plămînii sînt dilatați, aerul pătrunde în alveole, iar cînd sînt colabați este expulzat.

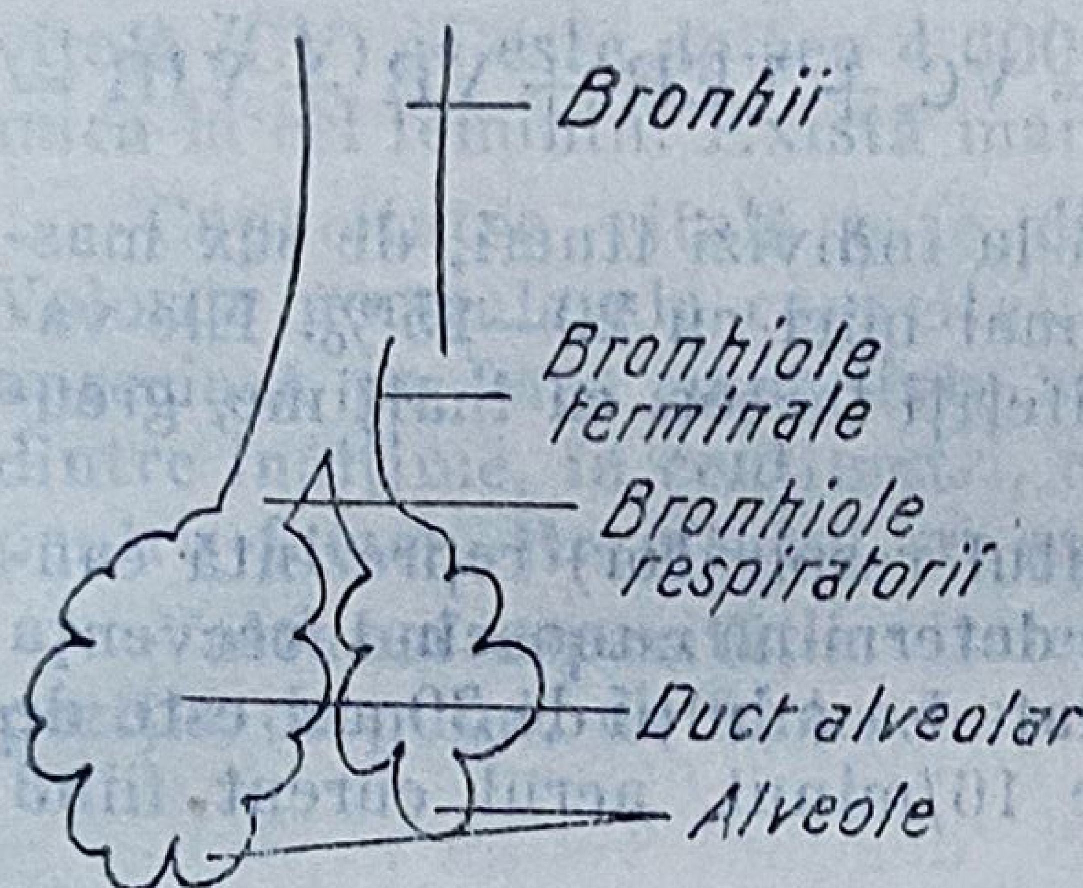


Fig. 3.17 — Bronhii, bronhiole terminale și respiratorii, ducte alveolare și alveole.

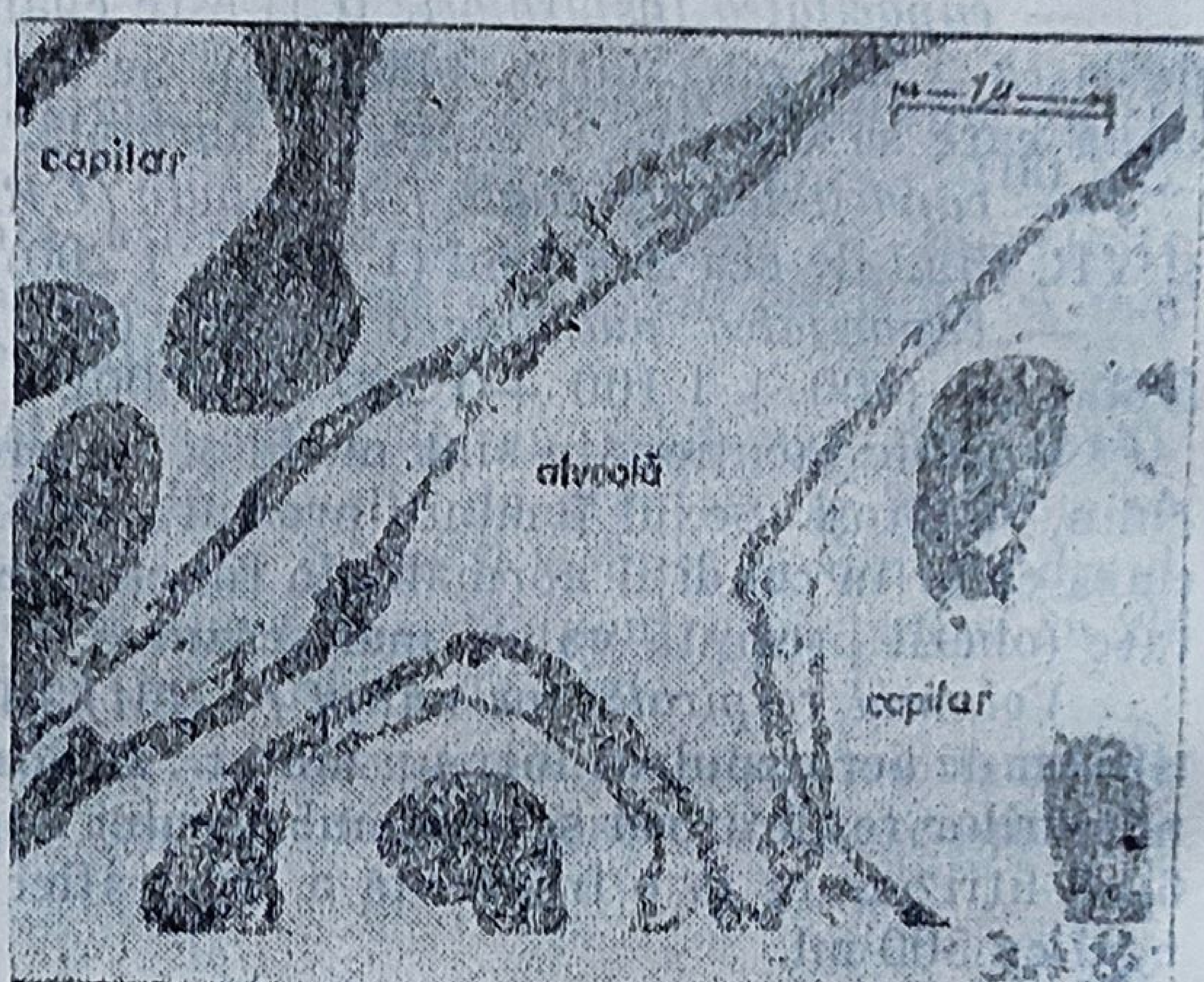


Fig. 3.18 — Alveole și capilare alveolare (Ganong).

Presiunea intraalveolară în inspirația normală este de (—3) mmHg, iar în expirație de (+3) mmHg, modificările de presiune determinînd pătrunderea sau expulzarea aerului din alveole. Prin inspirație și expirație forțată, valorile presiunii intraalveolare pot ajunge la (—80) mmHg și respectiv (+100) mmHg. O fluctuație asemănătoare de presiune există și în restul căilor de pasaj ale aerului spre alveole, dar mai mică. Această diferență față de presiunea atmosferică se explică prin rezistența opusă fluxului de aer asociată cu inspirația și expirația.

Mișcările plămînului au loc în special în zonele de la suprafață și de la bază, care execută excursii mai ample. Ventilarea mai redusă a regiunii apicale explică localitarea leziunilor tuberculoase la acest nivel. Schimburile respiratorii variază și în funcție de gravitație, care influențează circulația în capilarele alveolare, în funcție de nivelul lor față de inimă.

Aerul alveolar se primenește continuu. Cantități noi de aer atmosferic, cu conținut mai mare de oxigen și mai scăzut în bioxid de carbon, se amestecă treptat cu aerul alveolar.

În cursul unei inspirații normale în plămîn pătrund 500 ml de aer, din care 150 ml formează aerul din spațiul mort anatomic iar restul de 350 ml difuzează treptat în aerul alveolar. Ventilația alveolelor se produce deci cu ajutorul aerului care rămîne după scăderea volumului spațiului mort anatomic

din volumul curent. La o frecvenţă de 16 respiraţii pe minut ventilaţia alveolară are loc cu ajutorul a 5,6 l/min. Cînd spaţiul anatomic creşte, ca prin purtarea unei măşti de gaz, ventilaţia alveolară pentru un acelaşi debit respirator diminuă.

Ventilaţia de la nivelul alveolei poate fi reprodusă mecanic cu o pară de cauciuc în care se introduce fum. Comprimînd prima dată para se expulzează o cantitate de fum. Este însă nevoie de cîteva comprimări pentru a fi expulzat complet. Fumul de ţigară introdus în plămîni este expulzat treptat printr-un proces asemănător (fig. 3.19).

Rolul căilor respiratorii. Aerul care produce ventilaţia alveolară pătrunde prin nas, faringe, trahee, prin cele două bronhii mari care se divid succesiv de 20—25 de ori, formînd în cele din urmă bronhiolele (cu diametrul de 1—1,5 mm) (fig. 3.20). Traheea şi diviziunile care urmează pînă la bronhiole sînt tuburi cu o anumită rigiditate, conferită de cartilagiul care intră în structura lor şi care le previne colabarea. Acesta este tot mai puţin dezvoltat în măsura în care se apropie de bronhiole. Ele sînt menţinute deschise, ca şi alveolele, de distensia toracică. Pereţii bronhiolelor, în afară de a celor terminale denumite respiratorii, sînt formaţi aproape exclusiv din musculatura netedă. În condiţii normale această musculatură netedă este relaxată. Parasimpaticul (vagul) o contractă, prin acetilcolină, simpaticul o relaxează, prin noradrenalină şi adrenalină, prin beta-receptori. În astmul bronşic bronhiolele sînt contractate, putînd fi relaxate de atropină sau mai degrabă de noradrenalină şi adrenalină ori de substanţe farmacologice simpatomimetice, ca efedrina.

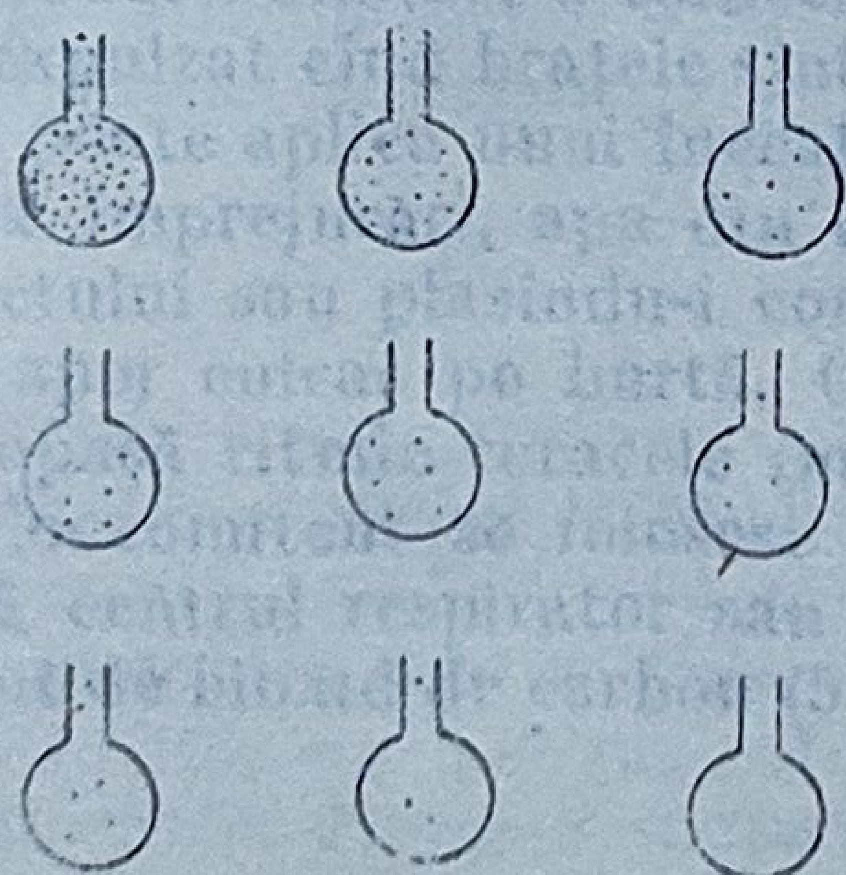


Fig. 3.19 — Particulele de fum din alveole sînt eliminate treptat cu fiecare respiraţie.

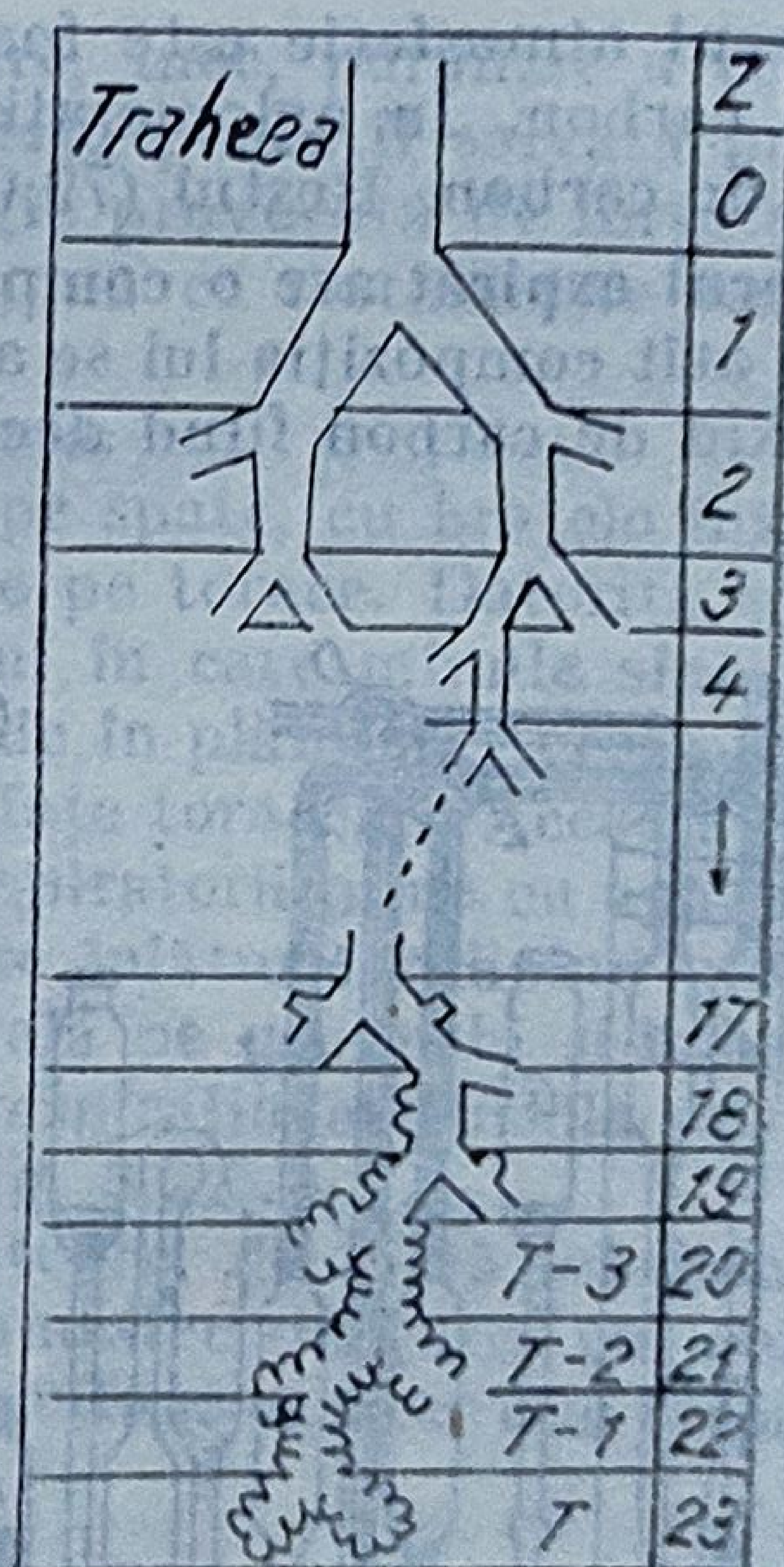


Fig. 3.20 — Căile respiratorii cu generaţiile succesive ale bronhiilor: T — generaţie terminală, Z — ordinul generaţiilor (după Weibel, 1964).

În stări alergice care produc astmul pulmonar bronhiolele sînt contractate de histamină. În această situație pot fi relaxate de antihistaminice sau de glucocorticoizi (se utilizează hemisuccinatul de hidrocortizon sau ACTH în perfuzie).

Căile respiratorii sînt umectate de mucusul secretat de glandele submucoase și celulele calciforme. Mucusul are și rol de a fixa particule străine provenite din aerul inspirat. În afară de acesta, cili aliniați în lungul căilor respiratorii prezintă mișcări continue care, prin orientarea lor, tind să îndrepte particulele străine spre faringe, de unde mucusul ce le înglobează este fie expulzat prin tuse fie ingurgitat.

În căile respiratorii aerul este încălzit. El este de asemenea umectat. Totuși în alveole, deși sînt saturate cu vapori, apa nu se acumulează deoarece este atrasă din alveole în lichidul interstițial și în capilare.

COMPOZIȚIA AERULUI ATMOSFERIC, EXPIRAT ȘI ALVEOLAR

Prin ventilația pulmonară, aerul alveolar este primenit, fiind îmbogățit în oxigen și sărăcit în CO_2.

Compoziția aerului se determină cu aparatul Haldane, în care este pus în contact cu pirogalol și cu hidroxid de potasiu (fig. 3.21) sau prin mijloace mai moderne.

Aerul atmosferic este format din 20,94—20,96% oxigen și 0,04% bioxid de carbon. În aglomerații și camere închise, aerul conține mai mult bioxid de carbon. Restul (79,02%) este reprezentat de azot și gaze rare.

Aerul expirat are o compoziție variabilă. Cu cît respirația este mai amplă, cu atît compoziția lui se apropie mai mult de aerul atmosferic, cantitatea de bioxid de carbon fiind deci mai mică, iar cea de oxigen mai mare. Aerul

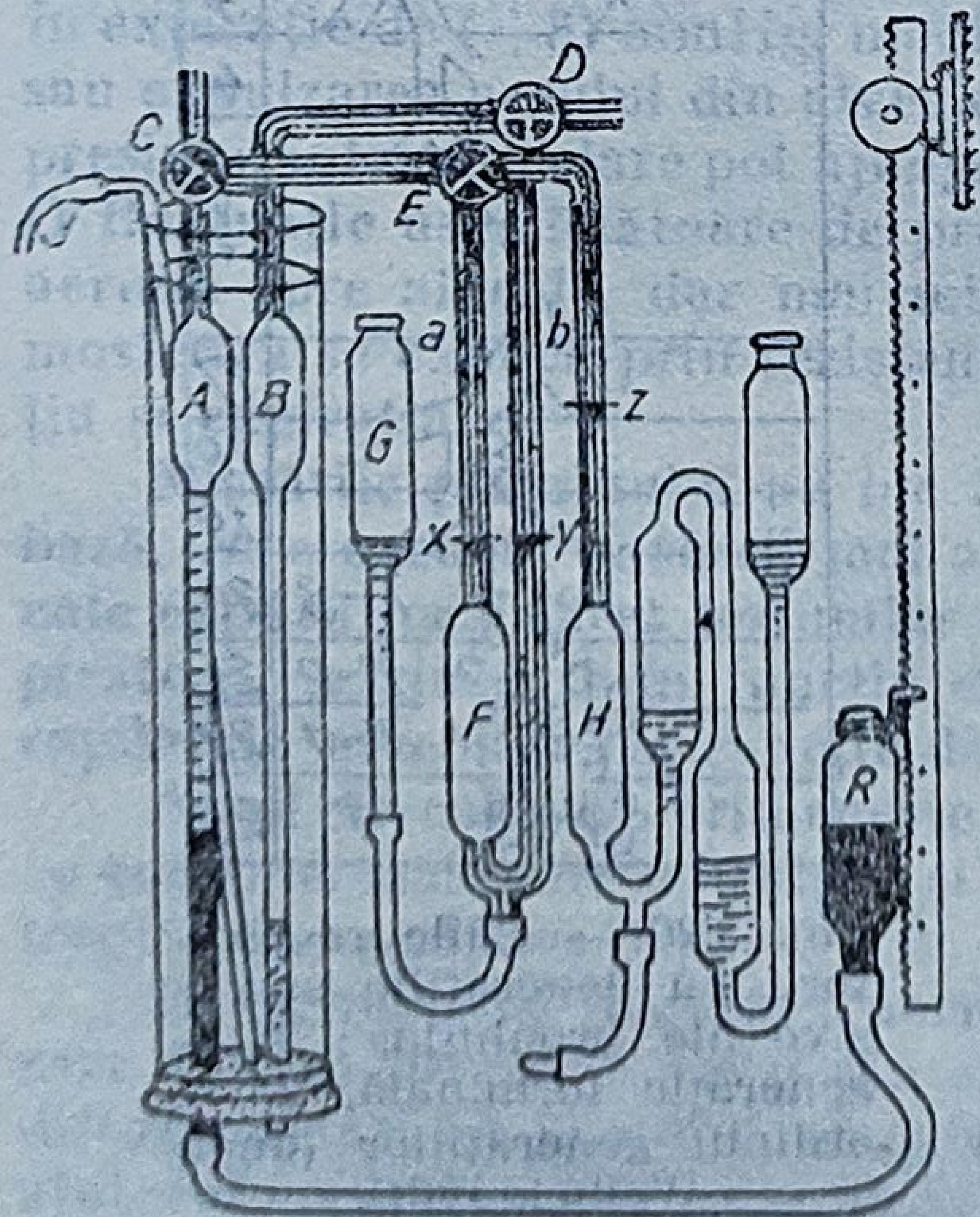


Fig. 3.21 — Aparatul Haldane : A — biuretă pentru analiza aerului ; F—KOH pentru absorbția CO_2 ; H — pirogalat de K pentru absorbția O_2 ; R — balon cu mercur pentru manevrarea gazului.

expirat conține cca 16% O_2, 4,5% bioxid de carbon și 80% azot. Azotul se găsește deci într-un procent mai mare decît aerul atmosferic, deși nu participă la procesele respiratorii. Concentrația azotului crește datorită faptului că bioxidul de carbon din aerul expirat este în cantitate mai mică decît oxigenul fixat de organism ; în consecință și aerul expirat este în cantitate mai mică. Cantitatea absolută de azot expirat fiind însă egală cu cel inspirat, proporția lui crește.

Aerul alveolar este format din cca 14,5% oxigen, 5,5% bioxid de carbon și 80% azot. El se recoltează pentru analiză printr-o expirație forțată, reprezentînd ultima porțiune a aerului expirat (tabelul XV).

Tabelul XV

Compoziția procentuală a aerului atmosferic, expirat și alveolar

	Atm	*Exp*	*Al*
O_2	20,96	16	14,5
CO_2	0,04	4,5	5,5
N*	79,02	80	80

Respirația artificială

În caz de oprire a respirației (electrocutare, înec, paralizie a centrului respirator bulbar în unele boli contagioase), viața poate fi salvată prin respirație artificială. Aceasta constă într-o respirație provocată de forța noastră musculară sau de o forță motoare mecanică, pînă ce restabilește respirația spontană.

Există diferite metode de respirație artificială.

În metoda Sylvester subiectul este culcat pe spate, cu brațele întinse în sus. Acestea sînt apoi îndoite ritmic și apăsate pe torace. Datorită solidarității toracelui cu marele pectoral, în momentul în care mîinile sînt întinse se produce o dilatare a toracelui și aerul pătrunde în plămîni. Aerul pulmonar este expulzat cînd brațele sînt apăsate pe suprafața toracelui. Această metodă nu se poate aplica unui înecat, care are căile respiratorii pline cu apă. În asemenea împrejurări, apa din căile respiratorii se înlătură ridicînd picioarele subiectului sau plasîndu-i corpul cu fața ventrală pe genunchi și îndoindu-l. Este apoi culcat pe burtă. Cel care execută respirația artificială stă călare și îi apasă ritmic toracele (metoda Schäfer) (fig. 3.22).

Concomitent se folosesc analeptice respiratoare, de pildă lobelină, care excită centrul respirator sau se inhalează un amestec de gaze cu conținut crescut de bioxid de carbon (5%), care este un excitant al centrului respirator.

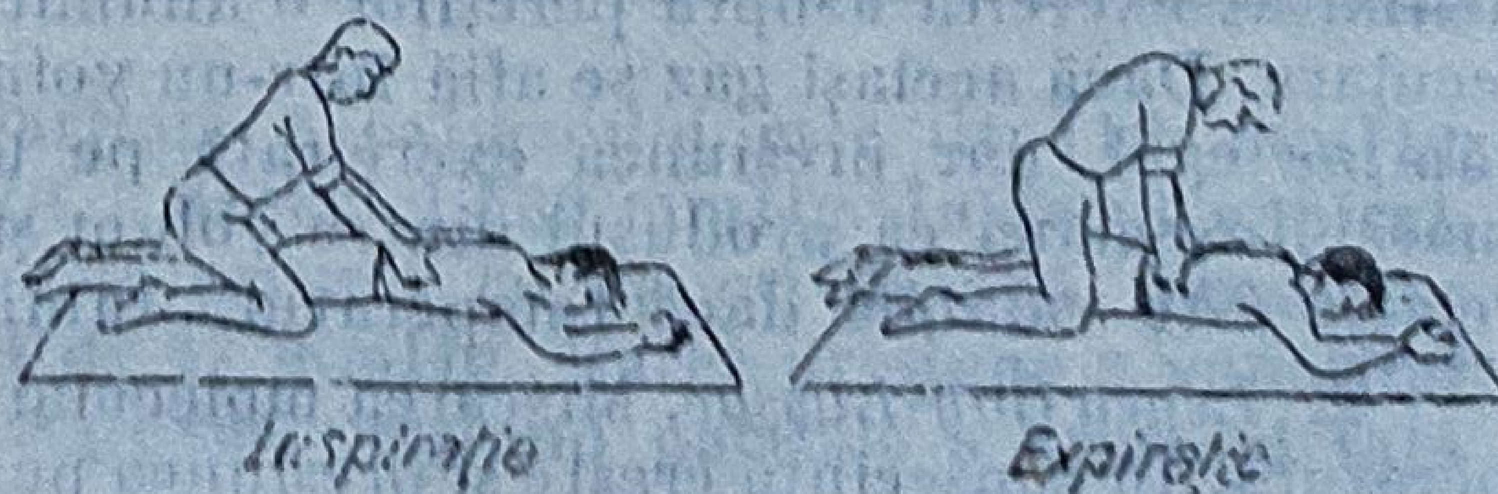


Fig. 3.22 — Respirația artificială după metoda Schäfer.



Fig. 3.23 — Respirația gură la gură.

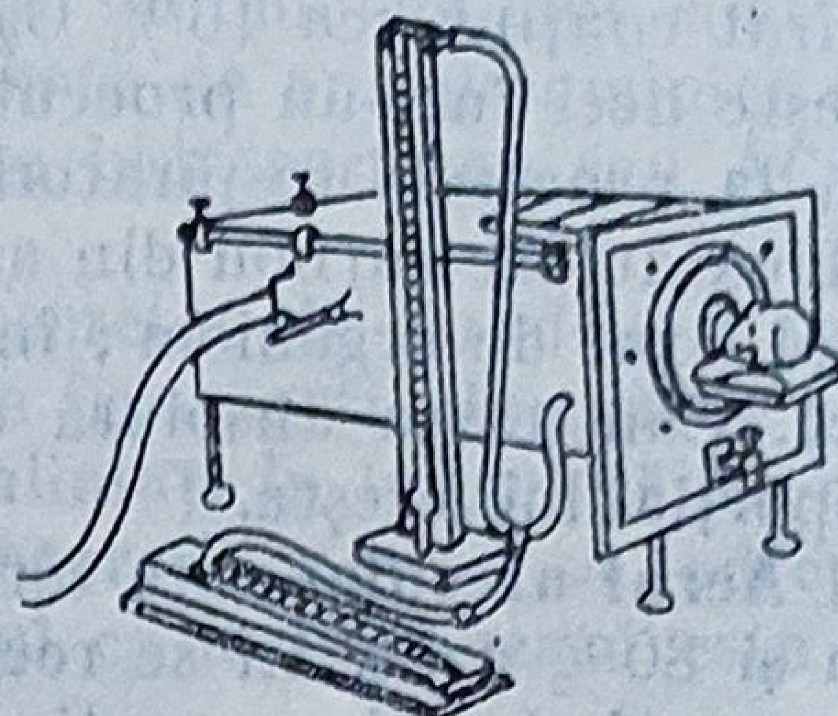


Fig. 3.24 — Plămîn de oțel.

Prin respirația gură la gură se introduce forțat — prin intermediul unui tifon, aplicînd gura pe gura pacientului — o cantitate de aer în plămîn. Concomitent se efectuează un masaj cardiac (fig. 3.23). De notat că nările trebuie să fie astupate.

Există și instalații speciale pentru respirație artificială, de pildă *plămînul de oțel*, folosit pentru a menține în viață un bolnav care prezintă o paralizie a centrului respirator. Pacientul este introdus într-o cavitate închisă rămînînd doar cu capul afară (fig. 3.24). În spațiul ermetic închis presiunea este modificată succesiv, cu ajutorul unor pompe.

În cavitatea pleurală vidul toracic crește paralel cu scăderea presiunii în spațiul înconjurător. Se produce o dilatare a cutiei toracice, iar aerul din mediul înconjurător pătrunde în căile respiratorii. Se folosesc și încăperi cu presiune variabilă.

SCHIMBURILE RESPIRATORII

Schimburile gazoase la nivelul plămînilor și țesuturilor sînt determinate de legi generale care se referă la schimburile gazoase dintre diferite medii, în funcție de presiunile parțiale, de temperatură, de coeficientul de solubilitate și de volumul în care sînt cuprinse gazele respective.

LEGILE SCHIMBURILOR GAZOASE

1. *Legea Boyle-Mariotte.* Raportul dintre volumul în care este cuprins un gaz și presiunea pe care acesta o exercită este constant : $v \times p = c$.

Această relație dintre volum și presiune se explică prin faptul că gazele sînt formate din molecule în continuă mișcare. Un gaz cuprins într-un spațiu delimitat exercită asupra pereților o anumit presiune datorită mișcărilor moleculare. Dacă același gaz se află într-un volum mai mic numărul moleculelor rămîne egal, dar presiunea exercitată pe unitatea de suprafață devine mai mare. Înseamnă că produsul dintre volum și presiune este constant. Această relație este valabilă dacă temperatura rămîne constantă.

2. *Legea Gay-Lussac.* Mișcarea moleculară a unui gaz crește paralel cu temperatura. În consecință crește și presiunea pe care o exercită. Această lege se ex-

primă prin raportul dintre volum, presiune și temperatură. Volumul unui gaz la o anumită temperatură se exprimă prin formula :

$$V_t = V_0(1 + \alpha t),$$

în care :

V = volumul gazului, t = temperatura, iar $\alpha = 1/273$.

Prin creșterea temperaturii gazului cu 1°, volumul lui crește cu 1/273.

3. *Legea Avogadro* enunță faptul că volume egale de gaze conțin, la aceeași temperatură și presiune, un număr egal de molecule. Această lege se aplică la măsurarea volumetrică a gazelor.

4. *Legea Dalton.* Presiunea totală a unui amestec de gaze este egală cu suma presiunilor lor parțiale.

Aerul *atmosferic* este format din 20,96% oxigen, 0,04% bioxid de carbon și 79% azot. Împreună, aceste gaze exercită o presiune egală cu presiunea atmosferică, adică de 760 mmHg la suprafața mării, valoare care include și presiunea vaporilor de apă (5 mmHg).

În parte, fiecare din aceste gaze exercită o presiune proporțională cu procentul lor din aerul atmosferic. Presiunea parțială a fiecăruia se calculează pe această bază.

Astfel, presiunea parțială a oxigenului în aerul atmosferic $= \frac{20{,}96\% \times (760 - 5)}{100} = 158$ mmHg ; presiunea parțială a azotului $= \frac{79 \times (760 - 5)}{100} = 595$ mmHg.

Prin același procedeu, pornind de la compoziția aerului alveolar și expirat se calculează și presiunea parțială a diferitelor gaze din care acestea sînt compuse.

În aerul *alveolar*, oxigenul are o presiune parțială de 103 mmHg, bioxidul de carbon de 40 mmHg și azotul de 573 mmHg (ceva mai mare decît în aerul expirat). În aerul alveolar, presiunea parțială a vaporilor de apă este de 47 mmHg, păstrată și în aerul expirat (tabelul XVI).

Tabelul XVI

Presiunile parțiale ale gazelor

	ATM	*EXP*	*ALV*	*ART*	*VEN*
O_2	158	116	103	100	37
CO_2	0,3	28	40	40	46
N	595	569	573	573	573
vap. apă	5	47	47	47	47

În aerul *expirat*, presiunea parțială a oxigenului este de 116 mmHg, a bioxidului de carbon de 28 mmHg, a azotului 569 mmHg. În aerul expirat, care are o temperatură de 37° și este saturat cu vapori de apă, presiunea parțială a vaporilor de apă este tot de 47 mmHg. Marea presiune a vaporilor de apă din aerul expirat explică scăderea presiunii parțiale a azotului față de cel atmosferic.

5. *Legea Henry.* Schimburile gazoase dintre aer şi sînge se petrec datorită diferenţelor între presiunile parţiale ale gazelor.

În schimburile gazoase dintre aerul alveolar şi sînge intervine faptul că presiunea parţială a unui gaz exercitată asupra unui lichid se echilibrează cu aceea din lichid, relaţie exprimată de legea Henry. Gazul pătrunde în lichid prin difuziune datorită mişcărilor moleculare.

Membrana alveolară este subţire şi gazele o trec uşor, permiţînd astfel echilibrarea presiunilor parţiale ale gazelor din capilarele alveolare cu cele din alveole.

În sîngele venos, oxigenul prezintă o presiune în jur de 37 mmHg. Această valoare este variabilă, fiind în funcţie de activitatea tisulară şi, în consecinţă, de consumul de oxigen. Presiunea parţială a oxigenului în sîngele arterial devine 100 mmHg, a bioxidului de carbon 40 mmHg, iar a azotului 573 mmHg (egală cu cea din aerul alveolar). Presiunea parţială a vaporilor de apă este de 47 mmHg.

Presiunea parţială a bioxidului de carbon în sîngele venos este de 46 mmHg. Prin trecerea prin capilarele pulmonare aceasta scade la 40 mmHg. Valorile azotului şi a vaporilor de apă sînt egale cu cele din sîngele arteriolar.

Schimburile gazoase între alveole şi sîngele arterial, prin care se fixează oxigenul şi se eliberează bioxidul de carbon, se petrec rapid (fig. 3.25). În timpul trecerii sîngelui prin capilarele alveolare (0,75 sec) presiunea parţială a oxigenului creşte aproape de valoarea lui din alveole, de la 37 mmHg la 100 mmHg, faţă de presiunea de 103 mmHg din alveole şi sînge.

Bioxidul de carbon are în sîngele venos o presiune parţială de 46 mmHg, iar în aerul alveolar, de 40 mmHg. Deşi între presiunea parţială a bioxidului de carbon din aerul alveolar şi sîngele venos diferenţa este mică, echilibrarea este perfectă. Presiunea bioxidului de carbon scade de la 46 mmHg cît a fost în sistemul venos, la 40 mmHg în sistemul arterial. Echilibrul se produce rapid, deoarece bioxidul de carbon este gaz foarte difuzibil şi pătrunde uşor prin membranele organice din celulele organismului.

Această proprietate explică şi marea sensibilitate a centrilor nervoşi şi respiratori la modificările presiunii parţiale a bioxidului de carbon din sînge.

Aerul din alveole îmbogăţeşte deci sîngele în oxigen şi îşi reduce conţinutul în CO_2.

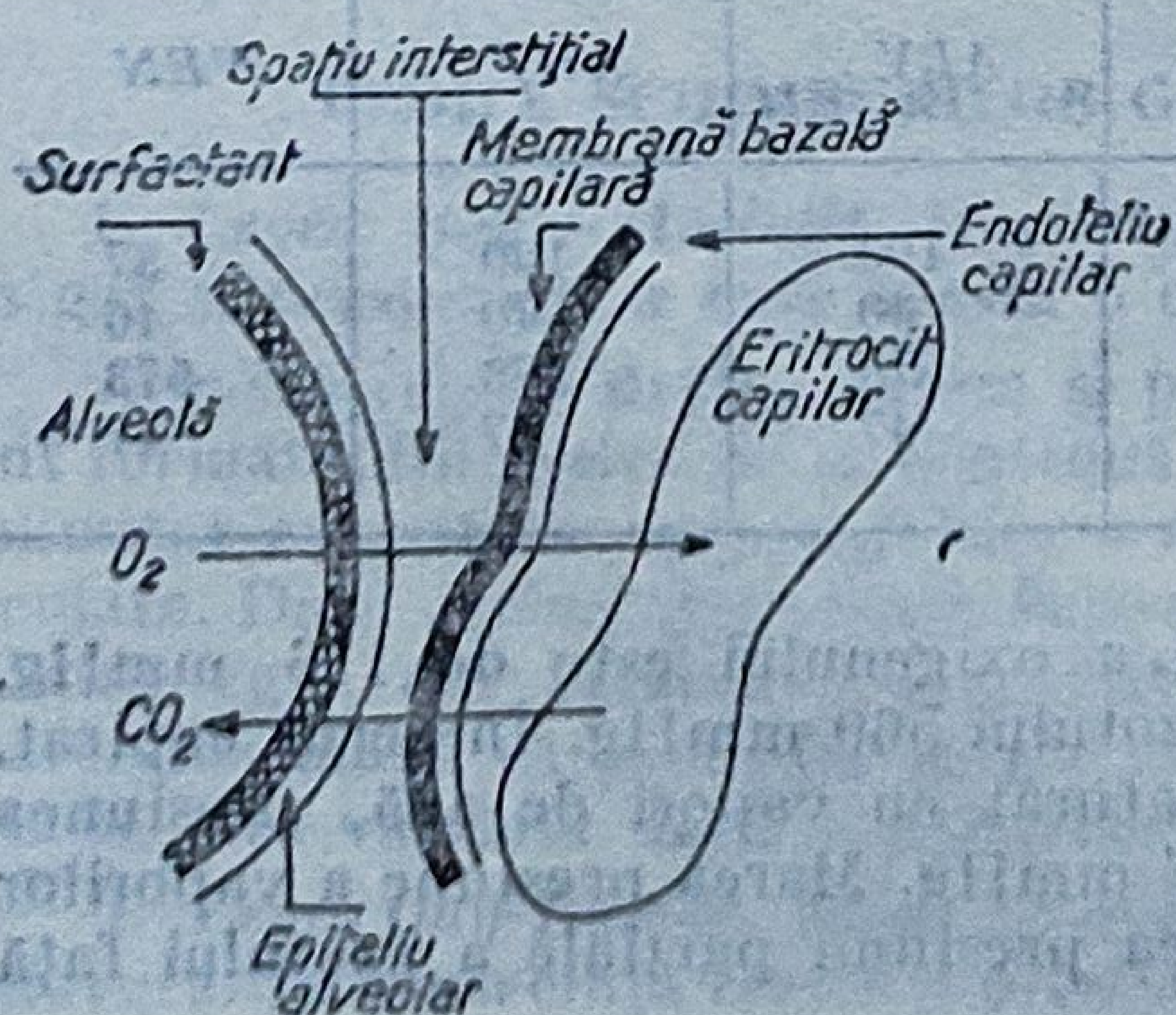


Fig. 3.25 — Schimburile gazoase dintre alveole şi sînge.

În efort timpul în care sîngele trece prin capilarele pulmonare scade de la 0,75 la 0,34 secunde, fiind totuşi suficient pentru oxigenare, deoarece debitul cardiac creşte şi capilarele alveolare se dilată, prezentînd procesului de hematoză o mai mare cantitate de sînge.

La nivelul ţesuturilor se petrece un schimb invers, datorită presiunii parţiale scăzute a oxigenului, care oscilează între 30 şi 60 mmHg, în funcţie de starea lor de activitate. Oxigenul trece dinspre sînge în ţesuturi datorită diferenţei de presiune parţială. Un schimb invers are loc între bioxidul de carbon rezultat din procesul de oxidare care trece din ţesuturi în sînge.

VOLUMUL DE OXIGEN DIZOLVAT ÎN SÎNGE

Cantitatea de oxigen şi de bioxid de carbon dizolvată în sînge depinde de presiunea parţială pe care o exercită precum şi de coeficientul de solubilitate. Prin coeficientul de solubilitate se înţelege cantitatea de gaz dizolvată într-un lichid dacă asupra sa se exercită o presiune de 760 mmHg (1 atm); depinde de natura gazului şi a lichidului.

Coeficientul de solubilitate a oxigenului în plasmă este de 0,023 ml, iar a bioxidului de carbon de 0,48 ml în sîngele total şi de 0,51 ml în plasmă. Coeficientul de solubilitate a oxigenului în plasmă fiind egal cu 0,023, înseamnă că la presiunea de 760 mmHg un mililitru de plasmă conţine 0,023 ml oxigen. Presiunea oxigenului în sîngele arterial nu este însă de 760 mmHg, ci de 100 mmHg. Cantitatea de O_2 dizolvată într-un ml plasmă la 100 mmHg va fi de :

$$\frac{0{,}023 \times 100}{100} = 0{,}003 \text{ ml.}$$

Exprimînd conţinutul în oxigen în volume la sută, acesta va fi egal cu 0,3. Dacă oxigenul exercită asupra plasmei o presiune de 100 mmHg, înseamnă că 100 ml de plasmă conţine 0,3 ml oxigen. Acesta este conţinutul de oxigen al sîngelui arterial. În sîngele venos acest conţinut rezultă din presiunea parţială a oxigenului de circa 37—40 mmHg.

VOLUMUL DE BIOXID DE CARBON DIZOLVAT ÎN SÎNGE

Coeficentul de solubilitate al bioxidului de carbon în sîngele total este de 0,48, mai mare deci decît al O_2, ceea ce înseamnă că un milimetru din sîngele total conţine 0,48 ml bioxid de carbon, dacă acesta exercită asupra plasmei o presiune egală cu 760 mmHg. La o presiune de 40 mmHg, cantitatea de bioxid de carbon dizolvată în sînge va fi de $40 \times 0{,}48 \times 100/760 = 2{,}5$ volume la sută. Deci 100 ml de sînge arterial conţin dizolvat fizic o cantitate de 2,5 ml bioxid de carbon.

Extrăgînd din sînge bioxidul de carbon şi oxigenul prin procedee chimice, se obţine însă un volum mult mai mare decît cel justificat de legea fizică a solubilităţii.

VOLUMUL TOTAL DE OXIGEN ȘI BIOXID DE CARBON DIN SÎNGE

Adăugînd sîngelui un oxidant care dislocă oxigenul din hemoglobină, se pot extrage 19,5 și nu 0,3 volume % de oxigen. Cantitatea de oxigen dizolvată fizic este neînsemnată față de cea legată chimic. Aceasta se poate calcula pornind de la faptul că 100 ml de sînge conține 15 g hemoglobină și că fiecare gram fixează 1,34 ml oxigen :

$$15 \times 1{,}34 = 19{,}5 \text{ ml}$$

Din sîngele total — prin adăugare de acid — se extrag 50—60 vol % bioxid de carbon. Sîngele arterial conține aproximativ 50—55 vol % CO_2, cel venos 55—60 vol %.

Întrucît bioxidul de carbon din sînge se extrage adăugînd un acid (clorhidric, lactic sau altul mai tare decît cel carbonic), înseamnă că este fixat sub formă de bicarbonat (CO_3HNa). În prezența unui acid, bicarbonatul se descompune în acid carbonic, care se desface în $CO_2 + H_2O$

TRANSPORTUL OXIGENULUI PRIN SÎNGE

Cantitatea de oxigen consumată într-un minut în repaus de întregul organism este de 250 ml. Acesta este transportat la țesuturi de sînge, pompat de inimă în circulație, în cantitate de 4—5 litri/min.

Dacă oxigenul ar fi transportat exclusiv ca dizolvat fizic, cei 250 ml necesari proceselor de oxidare într-un minut ar necesita drept cărăuș 120 l sînge, ceea ce este departe de posibilitățile reale. În efort maxim, debitul cardiac poate ajunge doar la 38 litri.

Oxigenul este transportat prin sînge în cea mai mare parte fixat de hemoglobină care se transformă în oxihemoglobină.

Cantitatea de oxigen combinată cu hemoglobina este determinată de presiunea lui parțială. Cu cît presiunea parțială a oxigenului este mai mare, cu atît se formează o cantitate mai mare de oxihemoglobină. Raporturile dintre presiunea parțială a oxigenului și cantitatea de oxihemoglobină se pot studia punînd în contact sîngele integral sau hemoglobina dizolvată în apă cu diferite presiuni parțiale de oxigen. Pentru aceasta se folosesc tonometre (fig. 3.26), în care hemoglobina dizolvată în apă (1%) vine în contact cu oxigenul aflat sub diferite presiuni parțiale.

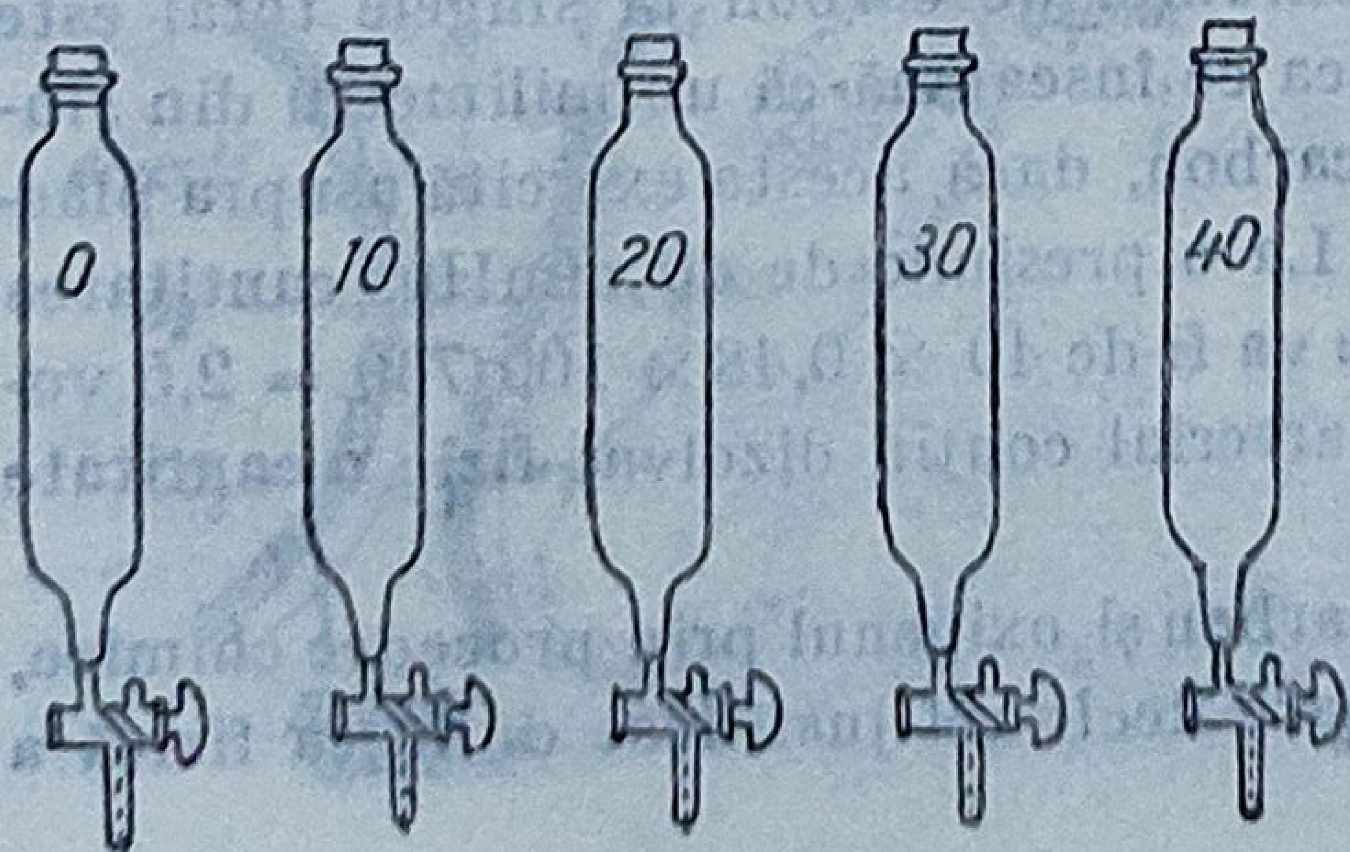


Fig. 3.26 — Tonometre. Numărul marchează presiunea O_2 în mmHg.

Se obține o curbă a raportului dintre hemoglobină și oxihemoglobină în funcție de presiunea parțială a oxigenului (fig. 3.27).

Curba raportului dintre hemoglobina redusă și oxihemoglobină are aspectul unei hiperbole rectangulare. La început cantitatea de oxihemoglobină crește în funcție de presiunea parțială a oxigenului, apoi din ce în ce mai puțin.

Repetînd aceeași operație cu sîngele integral, la 37°C, curba raportului dintre hemoglobina redusă și oxihemoglobină în funcție de presiunea parțială a oxigenului are însă aspectul unui *S* italic. La început, cantitatea de oxihemoglobină crește moderat. Astfel, la presiunea parțială a oxigenului, de 10 mmHg cantitatea de oxihemoglobină este de 10%. La 20 mmHg însă devine de 30%, la 30 mmHg ajunge la 60%, iar apoi curba se îndulcește, apropiindu-se cu încetul de limita superioară (fig. 3.28). La 100 mmHg, care este presiunea parțială a oxigenului din sîngele arterial, proporția de oxihemoglobină este de 98%. La această presiune parțială 98% din hemoglobină este deci transformată în oxihemoglobină. Saturarea completă se obține la o presiune parțială a oxigenului de 30 mmHg, care este departe de cea din sîngele arterial.

Forma curbei de disociere a hemoglobinei se explică prin afinitatea crescîndă pentru oxigen a celor patru nuclei tetrapirolici din care este formată. Curba de disociere a oxihemoglobinei este caracteristică fiecărei specii, în funcție de structura variată a globinei. Forma de *S* italic a curbei de disociere a hemoglobinei este importantă din punct de vedere biologic, pentru că asigură o labilitate maximă în zona de presiune în care este fixat oxigenul din aerul alveolar și cedat țesuturilor. În această zonă a curbei o creștere mică a presiunii parțiale a oxigenului determină formarea unei mari cantități de oxihemoglobină și invers, o mică scădere determină cedarea unei mari cantități de oxigen.

Adaptarea locală a consumului de oxigen. Cedarea oxigenului în țesuturile active depinde în primul rînd de presiunea lui parțială scăzută și este ajutată de factori suplimentari.

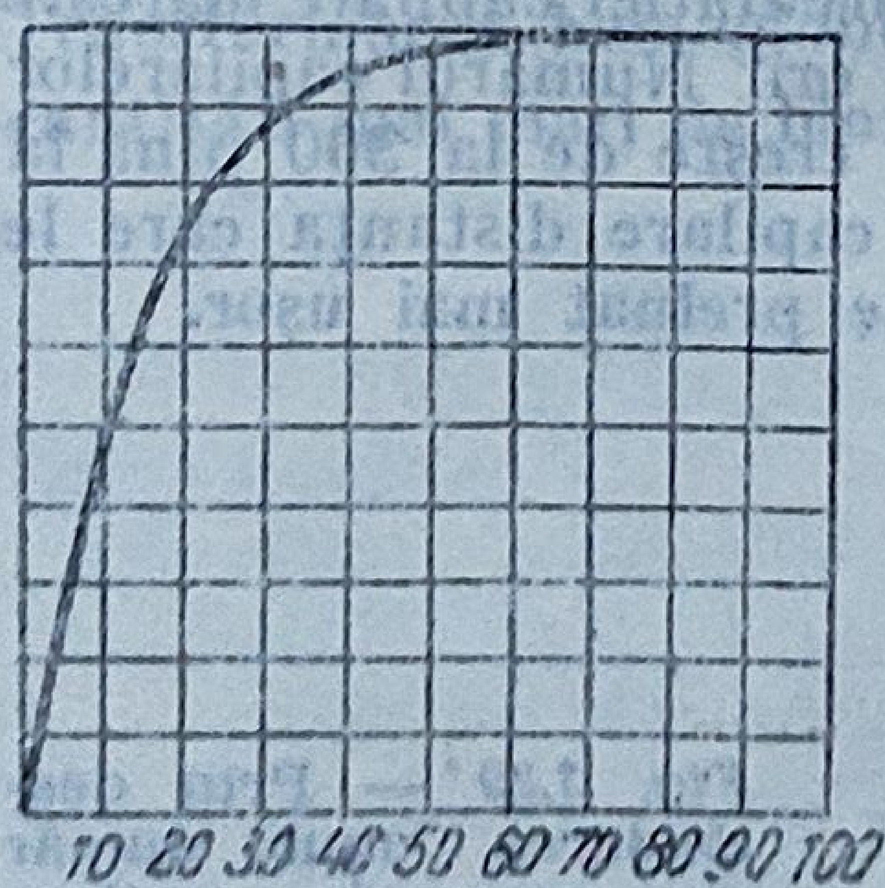


Fig. 3.27 — Curba de disociere a unei soluții de hemoglobină (după Barcroft).

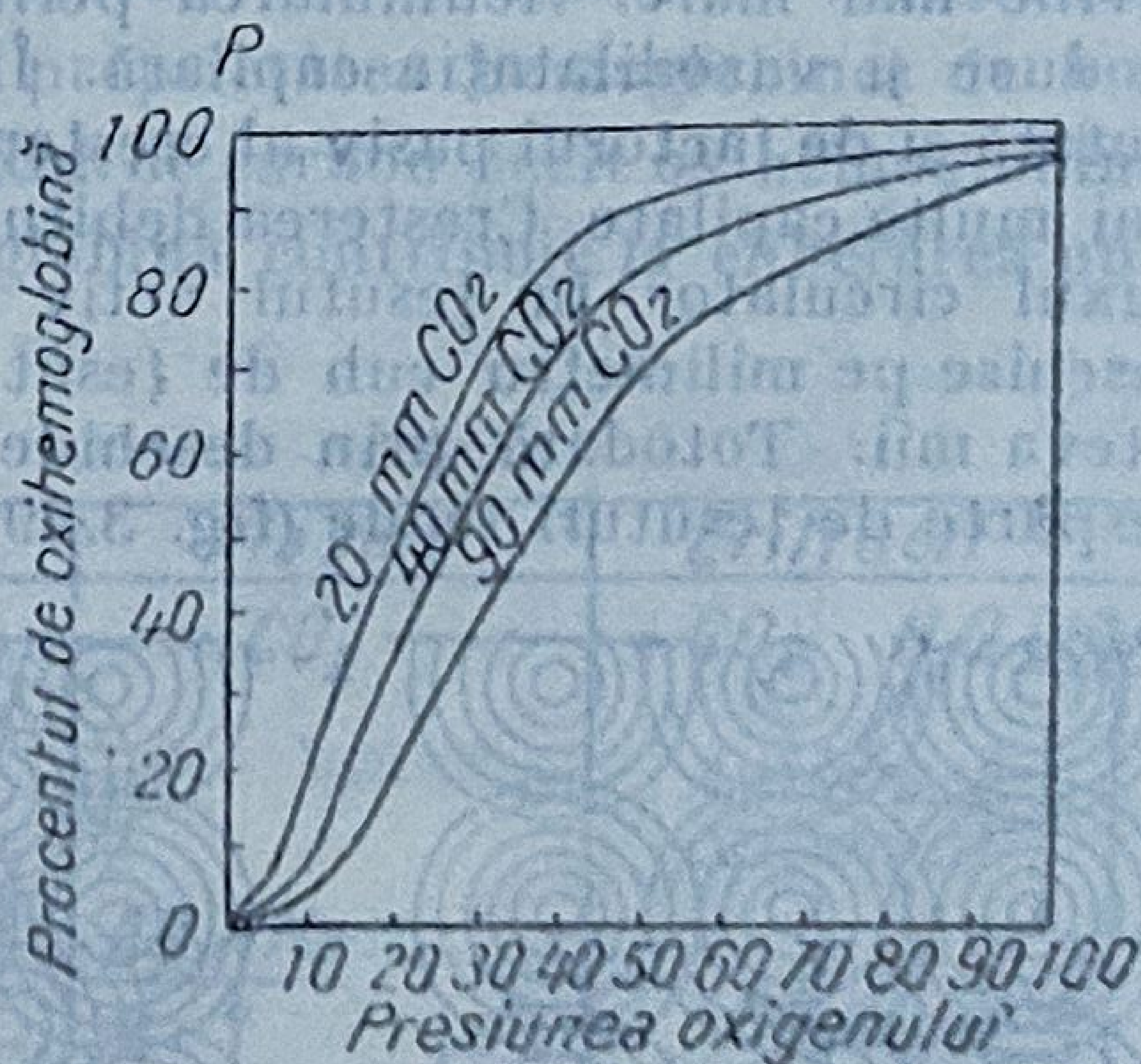


Fig. 3.28 — Curba de disociere a oxihemoglobinei în funcție de presiunea parțială a bioxidului de carbon (efectul Bohr).

Astfel, curba de disociere a oxihemoglobinei se turtește cînd concentrația bioxidului de carbon crește (efectul Bohr). În țesuturile active, în care se produce un exces de bioxid de carbon, oxigenul este astfel eliberat în cantitate mai mare. Curba de disociere a hemoglobinei este turtită și de excesul de hidrogen — ionii rezultați din creșterea metabolismului. În același sens intervine și creșterea temperaturii țesutului activ.

Un alt factor ce poate influența cedarea oxigenului de către hemoglobină este reprezentat de concentrația acidului 2,3-difosfogliceric (2,3-dPG) eritrocitar, produs intermediar al glicolizei. 2,3-dPG este un anion cu încărcătură electrică mare care se leagă de lanțurile beta ale hemoglobinei reduse dar nu și la lanțurile beta ale oxihemoglobinei. 2,3-dPG scoate oxigenul din oxihemoglobină pentru a se lega de hemoglobina redusă. În acest fel creșterea concentrației de acid 2,3-dPG determină o cedare crescută de oxigen din oxihemoglobină (deviere la dreapta a curbei de disociere). Creșteri ale concentrației de 2,3-dPG se produc în cursul efortului fizic, în hipoxie, hipertiroidism ș.a. ori de cîte ori are loc o accelerare a glicolizei.

Prin acest mecanism local de adaptare la efort este cedată țesuturilor active o cantitate mai mare de oxigen crescînd corespunzător coeficientul lui de utilizare.

COEFICIENTUL DE UTILIZARE A OXIGENULUI

Coeficientul de utilizare a oxigenului rezultă din diferența dintre concentrația lui din sîngele arterial și venos. Sîngele arterial conține 19,5 volume%, iar cel venos 15 volume % oxigen, ceea ce înseamnă că fiecare 100 ml de sînge cedează 4,5 ml de oxigen. Valoarea coeficientului de utilizare se calculează după relația : $4,5/19,5 = 0,22$, care exprimă consumul lui tisular.

Coeficientul de utilizare a oxigenului crește în țesuturile active prin cedarea lui din oxihemoglobină în cantitate mai mare sub influența CO_2, H-ionilor, a temperaturii crescute și a excesului de 2,3-dPG, prin turtirea curbei de disociere a oxihemoglobinei. Cantitatea de oxigen cedată țesuturilor active crește. Crește și prin creșterea debitului cardiac. Minut-volumul poate crește în efort de cca șapte ori. Astfel, cantitatea de oxigen transportată țesuturilor devine mai mare. Acumularea periferică de bioxid de carbon și de H-ioni produce și vasodilatație capilară. În țesutul activ, vasodilatația locală este ajutată și de factorul pasiv al creșterii presiunii sistemice. Totodată se deschid mai multe capilare. Creșterea debitului cardiac și a circulației capilare mărește fluxul circulator în țesutul activ de circa 20 de ori. Numărul capilarelor deschise pe milimetru cub de țesut muscular activ crește de la 300 pînă la cîteva mii. Totodată prin deschiderea mai multor capilare distanța care le desparte de țesuturi scade (fig. 3.29) și oxigenul este preluat mai ușor.

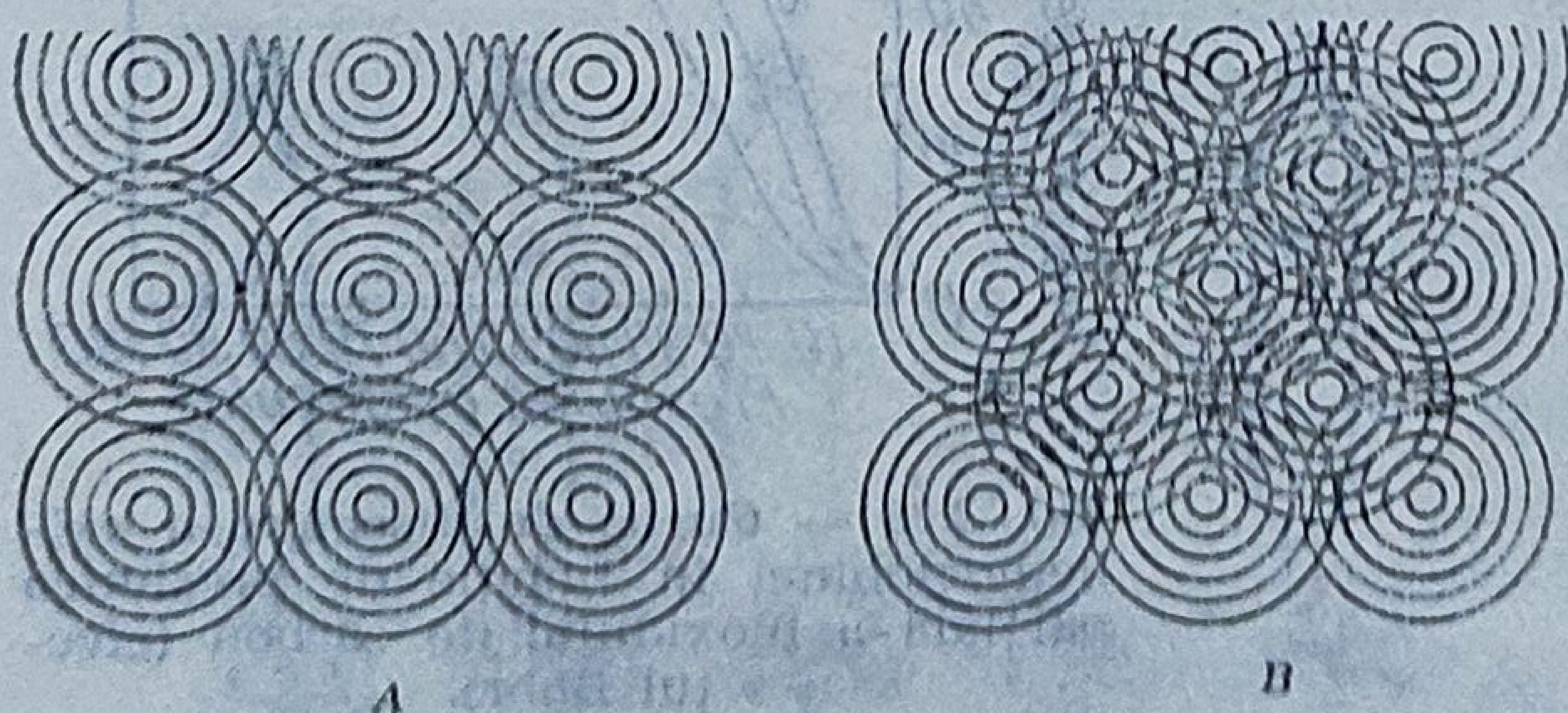


Fig. 3.29 — Prin deschiderea unui număr mai mare de capilare (A), distanța dintre capilare și țesuturi (scade (B).

S-a arătat că 100 ml sînge poate conține 2,5 ml bioxid de carbon dizolvat fizic. Prin acidifiere, din 100 ml sînge se obțin însă 50—60 ml CO_2. Deci, ca și hemoglobina, se află în cea mai mare parte sub formă de combinații chimice. El se află legat sub formă de bicarbonat. Acest bicarbonat rezultă în urma unor reacții la care participă și eritrocitul. La nivel tisular periferic CO_2 din țesuturi pătrunde în lichidul interstițial și apoi prin endoteliul capilar în plasmă și în eritrocite, unde se combină cu apa formînd acid carbonic, proces rapid mijlocit de anhidraza carbonică. În același timp HbO_2, care este un acid puternic, cedează O_2 țesuturilor și se transformă în Hb. Acesta este un acid mai slab chiar decît cel carbonic și deci fixează H^+ din acidul carbonic. CO_3H^- ce rămîne trece în plasmă și se combină cu Na^+ formînd CO_3HNa. Na provine din NaCl. Cl^- rămas pătrunde în eritrocit, în schimb cu CO_3H^- conform echilibrului de membrană Donnan. Cl^- pătruns astfel în eritrocit se combină cu K^+, care în general este un ion intracelular, formînd KCl (fig. 3.30). Acest schimb se numește *fenomenul de migrare a ionilor de Cl* sau *de membrană Hamburger*. În felul acesta sîngele venos acumulează un exces de CO_2. Aproximativ 80—85% de CO_2 este transportat sub această formă. La nivel pulmonar are loc un proces invers. 5% din CO_2-ul sanguin se află dizolvat fizic, fiind transportat ca atare.

2—10% din cantitatea totală este transportată de la țesuturi la plămîni în combinație cu hemoglobina, care joacă deci un rol în transportul bioxidului de carbon și pe această cale. Hb se combină direct cu CO_2 printr-o legătură carbaminică ($R—NH_2—CO_2 = R—NHCOOH$) prin care rezultă carbhemoglobină. 25% din cantitatea totală de bioxid de carbon eliberată la nivel pulmonar provine din această combinație. Din desfacerea carbhemoglobinei rezultă din nou Hb și CO_2. Aceasta este o cale importantă de transport, așa cum reiese din faptul că, deși doar 10% CO_2 din sînge se află sub formă de carbhemoglobină, totuși cel eliberat la nivelul alveolelor din combinația menționată reprezintă 25%. Aceasta se explică prin proprietatea hemoglobinei de a se combina cu o cantitate mai mare de bioxid de carbon decît oxihemoglobina. Transformarea hemoglobinei în oxihemoglobină contribuie la eliberarea unei cantități mai mari de bioxid de carbon.

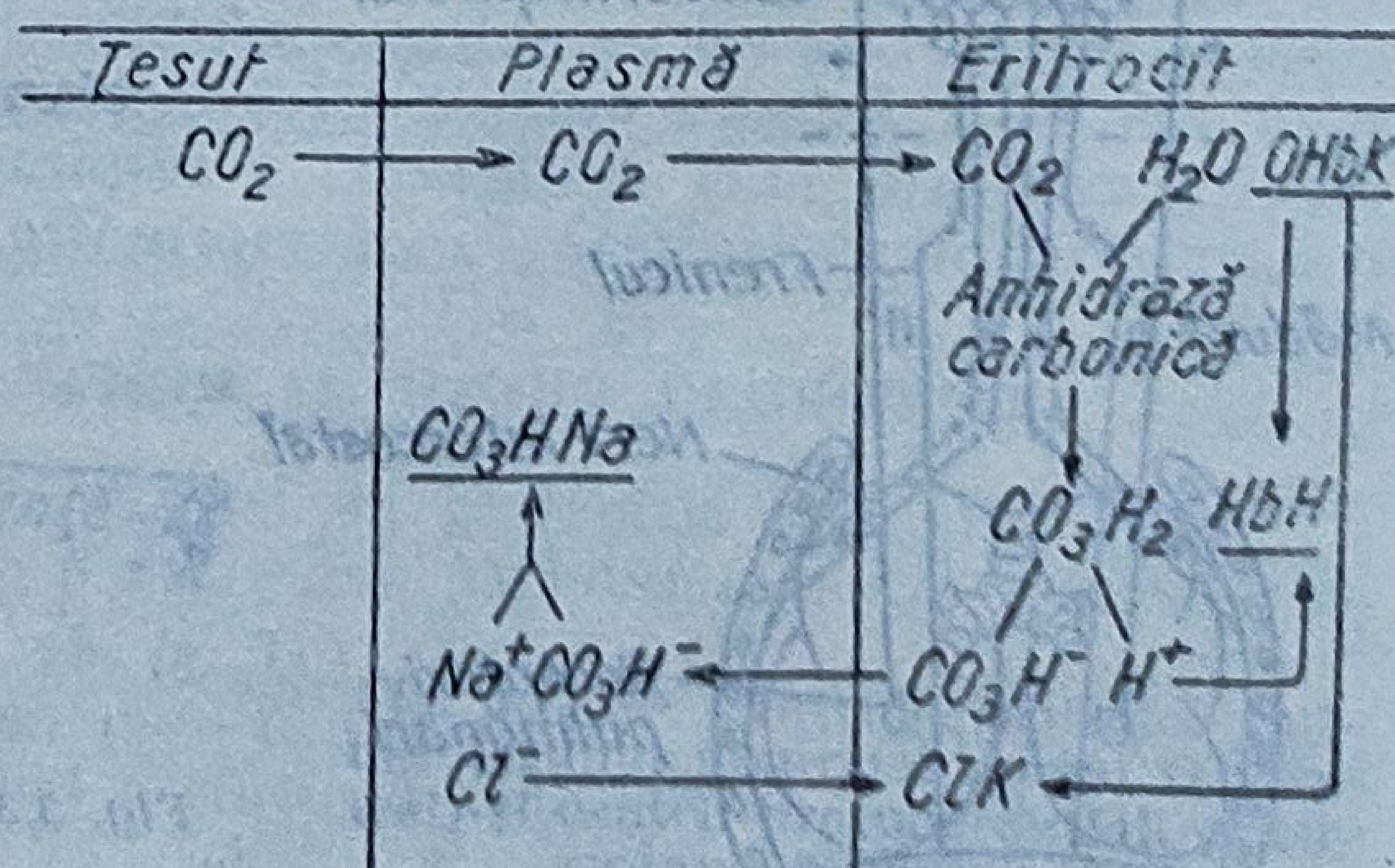


Fig. 3.30 — Migrația ionilor de clor (fenomenul Hamburger).

REGLAREA RESPIRAȚIEI

Ventilația pulmonară este modificată în funcție de concentrațiile parțiale de CO_2, H^+ și O_2 din sînge în așa fel încît acestea sînt menținute în limite normale. Un punct de referință este menținerea unei concentrații de 5,5% CO_2 în aerul alveolar. Creșterea concentrației plasmatice de CO_2 și H^+ intensifică ventilația și favorizează eliminarea pulmonară de CO_2 reducînd astfel concentrația sanguină la un nivel normal, odată cu cea de H^+. La fel acționează și hipoxia. Ajustarea permanentă a respirației este realizată cu ajutorul unui centru bulbar care se află în relație cu alte arii neuronale din trunchiul cerebral formate din neuroni specializați din substanța reticulată. Rolul bulbului rezultă din oprirea respirației în urma secționării măduvei spinării deasupra emergenței nervilor frenici (fig. 3.31). O secțiune între punte și bulb nu oprește respirația ci produce doar o prelungire a inspirației. Centrul bulbar este format dintr-o arie dorsală, inspiratorie și una ventrală, expiratorie, care se întind de-a lungul bulbului. Cel mai important grup neuronal este cel inspirator, care este dotat cu automatism, putînd menține fără alte influențe o respirație liniștită.

Automatismul ariei inspiratorii este generat de circuite neuronale reverberate oscilatorii. În condiții bazale centrul inspirator este activ timp de 2 secunde, după care intră într-un repaus de 3 secunde, după care ciclul se repetă. În timpul unei respirații liniștite acest automatism este singurul care asigură respirația cu ajutorul mușchilor inspiratori deoarece expirația se face pasiv datorită formațiunilor elastice ale plămînului și ale cavității toracice, mușchii expiratori aflîndu-se în repaus. După o inspirație mai puternică însă impulsurile interoceptive din aceste formațiuni elastice sînt transmise ariei ventrale, formată dintr-un grup de neuroni rostrali, situați în nucleul ambiguu și unul caudal, din nucleul retroambiguu, care trimit impulsuri spre mușchii expiratori. Natura relațiilor dintre aria dorsală și ventrală este încă puțin cunoscută.

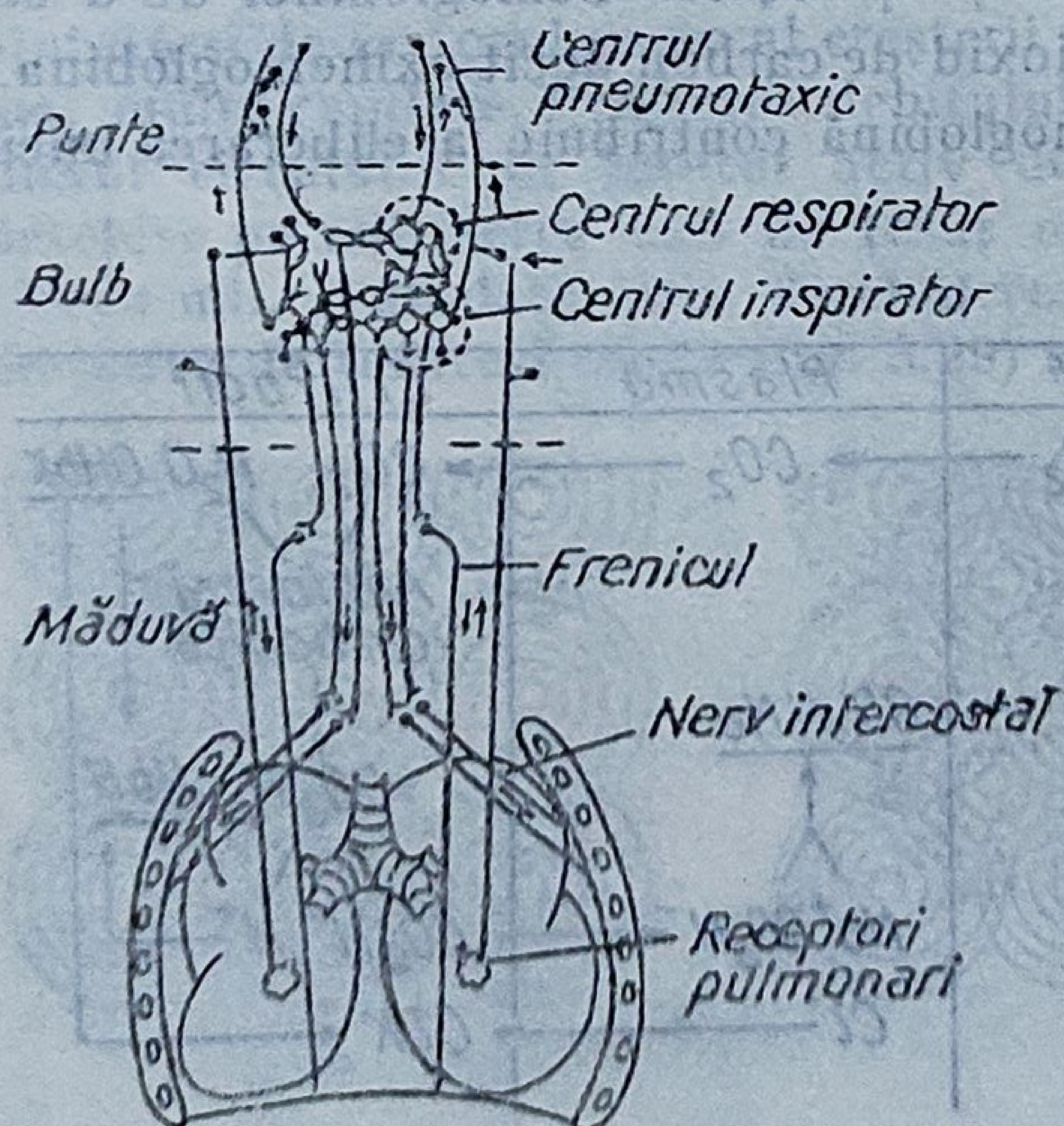
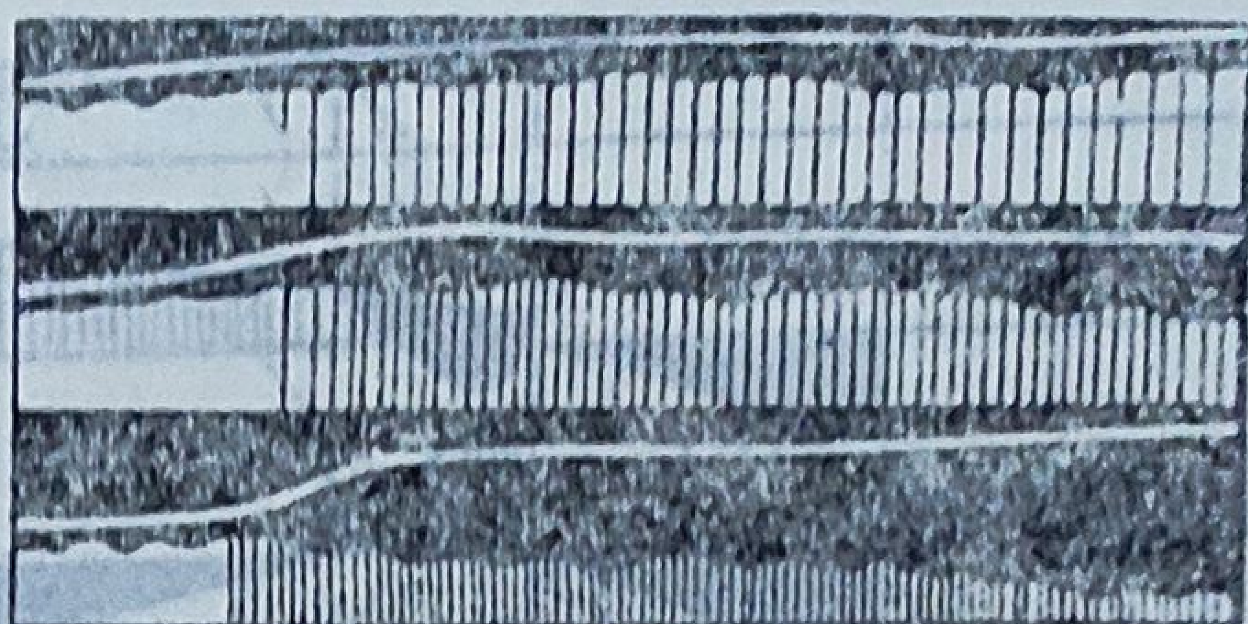


Fig. 3.31 — Eferențe prin nervii frenici și intercostali (Best și Taylor).

Fig. 3.32 — Frecvența potențialelor de acțiune ale vagului este mare cînd crește cantitatea de aer insuflat (liniile continue) (pisică spinală).



Reflexul Hering-Breuer. În reglarea respirației un rol important îl are reflexul Hering-Breuer, care întrerupe o inspirație profundă datorită unor impulsuri vagale și glosofaringiene transmise de la nivelul bronhiilor și bronhiolelor, pe care o inspirație mai puternică le întinde. Acest reflex care inhibă aria inspiratorie nu este solicitat de o inspirație liniștită și nu intră în joc decît după o inspirație în jur de 1,5 l. Prezența impulsurilor aferente prin vag a fost demonstrată prin creșterea potențialelor lui de acțiune în timpul inspirației (Adrian) (fig. 3.32). Secționarea aferențelor vagale și glosofaringiene prelungește inspirația, prin dispariția efectului inhibitor pe care îl au asupra ariei inspiratorii.

Centrul pneumotaxic. Aria inspiratorie poate fi inhibată și de impulsuri ce vin din centrul pneumotaxic, care se află bilateral în porțiunea rostrală a protuberanței. Rolul lui este de a întrerupe prematur inspirația după 1 sec, de exemplu, realizînd astfel o polipnee. Impulsuri pneumotaxice pot să apară în diferite circumstanțe, ca, de exemplu, la cîine pentru realizarea polipneei termoreglatoare. Centrul pneumotaxic posedă un anumit tonus a cărui scădere prelungește inspirația și produce bradipnee. Frecvența normală a respirației, care la om este de circa 12 c/min, poate crește prin activarea centrului pneumotaxic pînă la 30—40 c/min sau poate scădea la cîteva respirații pe minut prin inhibiția lui.

Centrul apneustic. În porțiunea caudală a protuberanței s-a descris centrul apneustic (Wang, 1957), (fig. 3.33) care prelungește inspirația. În condiții normale acțiunea lui este acoperită de cel pneumotaxic. Apare însă în prim plan printr-o secțiune prin protuberanță, care îl desparte de cel pneu-

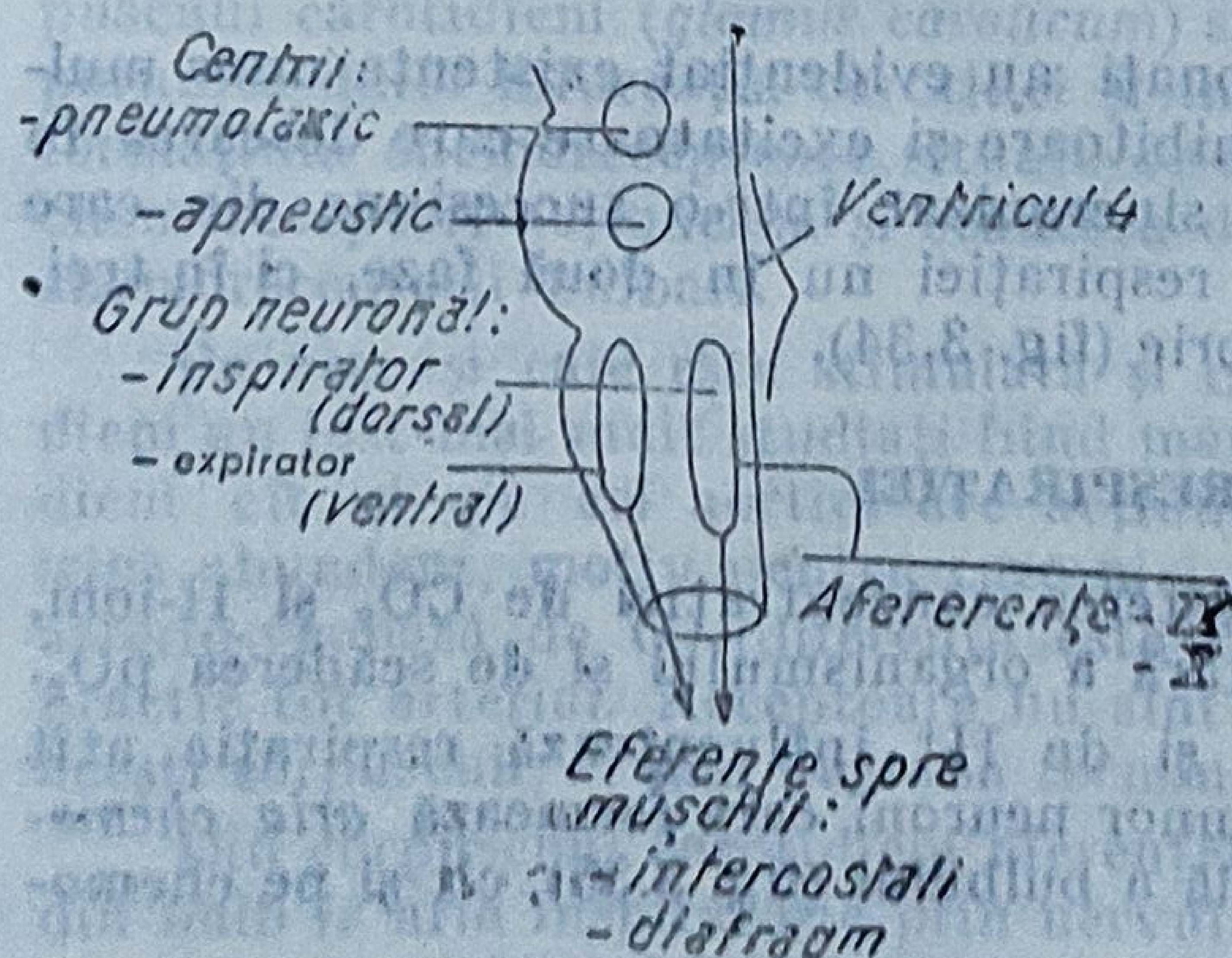


Fig. 3.33 — Centrul respirator bulbar (grupul neuronal dorsal și ventral) și centrii protuberanțiali pneumotaxic și apneustic.

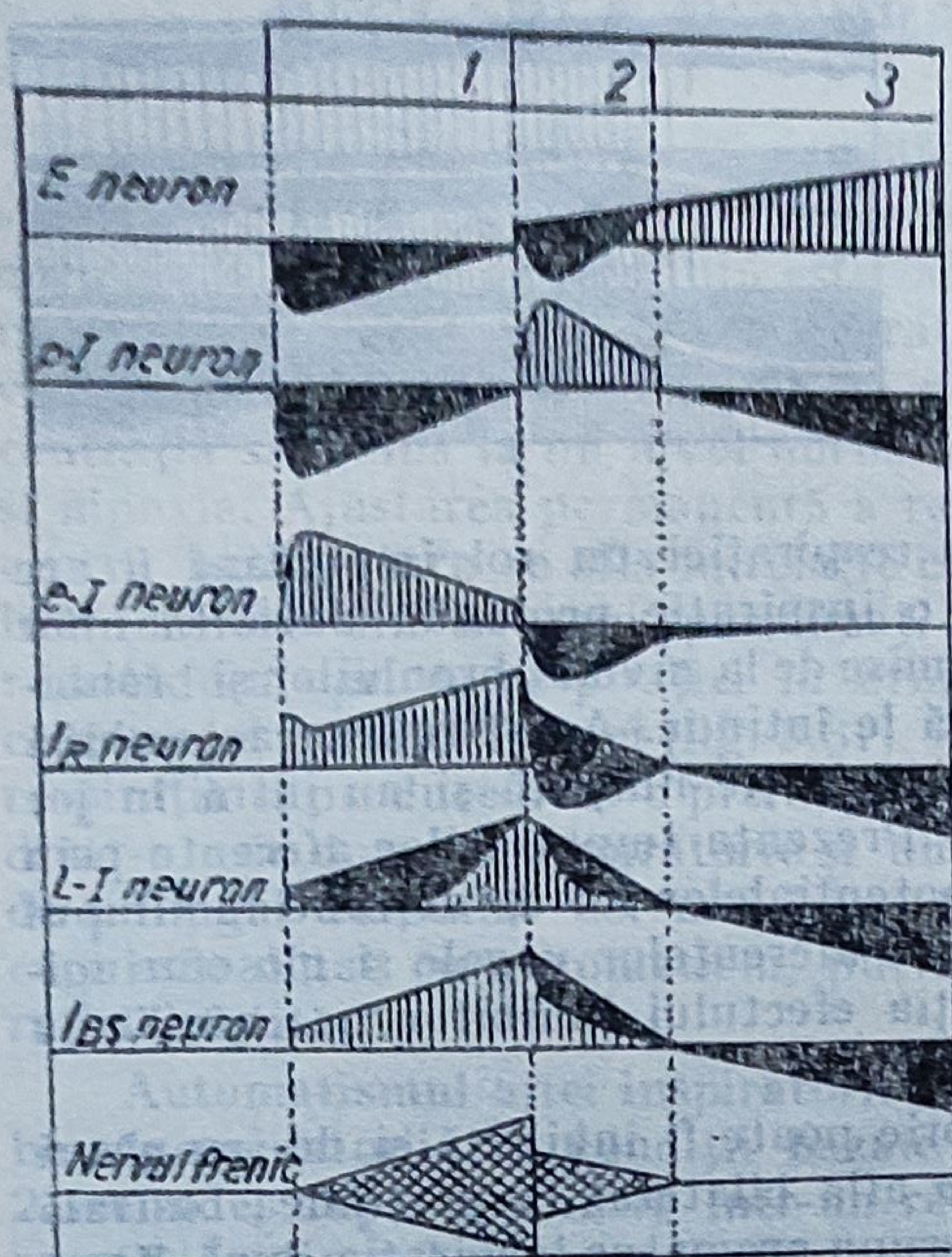


Fig. 3.34 — Reprezentare schematică a potențialelor de membrană din 6 subgrupe de neuroni respiratori. Potențialele postsinaptice excitatoare — arie hașurată cu linii verticale; potențiale postsinaptice inhibitoare — suprafața neagră. Jos — potențiale ale nervului frenic (Richter, Ballantyne și Remmers, 1986).

motaxic, și prin secționarea concomitentă a aferențelor glosofaringiene și vagale la aria inspiratorie. În această situație respirația se menține pe un plafon de *inspirație prelungită și sacadată.* Normal rolul centrului apneustic este minim. Condițiile experimentale amintite sînt reproduse pe om doar în cazuri clinice rarisime, de leziuni care întrerup calea pneumotaxică și permit valorificarea celei „inspiratorii" apneustice.

Natura automatismului respirator. Automatismul respirator a fost inițial explicat prin diferite reacții de stimulare și inhibiție între centrele bulbare inspirator și expirator și cele protuberanțiale, pneumotaxic și apneustic. În realitate automatismul este asigurat excusiv de aria inspiratorie bulbară, care este populată de neuroni specializați între care se stabilesc anumite circuite reverberante. Felul în care acestea sînt realizate nu este încă bine cunoscut.

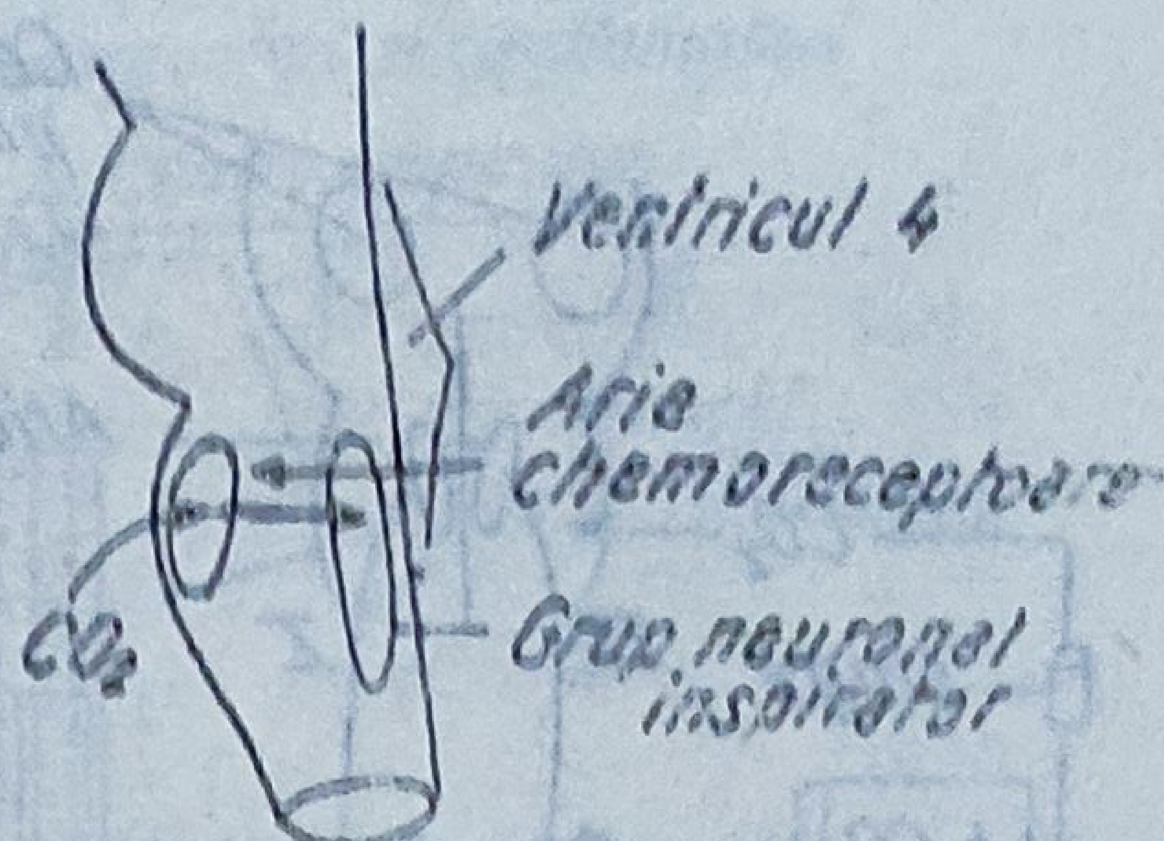
Studii cu microelectrozi perfecționați au evidențiat existența unor multiple tipuri de neuroni cu acțiune inhibitoare și excitatoare care descarcă în mod diferit și într-un anumit ritm sincronizat într-o succesiune din care rezultă existența unei desfășurări a respirației nu în două faze, ci în trei, inspiratorie, preexpiratorie și expiratorie (fig. 3.34).

CONTROLUL CHIMIC AL RESPIRAȚIEI

Respirația este stimulată de creșterea concentrației de CO_2 și H-ioni, ce reflectă o stare metabolică deficitară a organismului și de scăderea pO_2.

Creșterea concentrației de CO_2 și de H^+ influențează respirația atît printr-o acțiune pe *chemoreceptori* ai unor neuroni care formează *aria chemoreceptoare,* situată în regiunea ventrală a bulbului (fig. 3.35), cît și pe chemoreceptori periferici.

Fig. 3.35 — Aria bulbară chemoreceptoare.



Rolul chemoreceptorilor bulbari. Chemoreceptorii bulbari sînt stimulaţi de excesul de H-ioni, printr-o acţiune directă şi de excesul de CO_2, însă prin intermediul H-ionilor. H-ionii străbat greu bariera hemato-encefalică, dar aceasta nu este un obstacol pentru CO_2, care trece cu mare uşurinţă şi prin alte membrane. Cînd pCO_2 sanguin creşte, acesta apare în cantitate mai mare în aria chemoreceptoare, unde prin hidratare se transformă în CO_3H_2, care disociază rapid în CO_3H^- şi H^+. Stimulatori finali ai ariei chemoreceptoare sînt H-ionii şi nu CO_2. H^+ local are un efect mai puternic decît cel din sînge.

Creşterea pCO_2 stimulează respiraţia prin H^+ timp de cîteva minute, deoarece printr-o expunere mai îndelungată se formează un exces de bicarbonat care tamponează acidul carbonic şi împiedică formarea de H^+.

Raportul dintre pCO_2 şi ventilaţie este evident în limita variaţiilor fiziologice ale pCO_2, între 40 şi 45 mmHg. În acelaşi timp o modificare a pH-ului (inversul concentraţiei de H^+) între limitele fiziologice de 7,45—7,35 se repercutează puţin pe ventilaţie, conform cu accesul dificil al H^+ în aria chemoreceptoare.

Hiperventilaţia produsă de creşterea pCO_2 din sînge îi scade concentraţia alveolară, care este menţinută riguros la un nivel normal de 5,5 mmHg, valoare ce este punctul de referinţă menţinut prin diferitele *feedback*-uri care reglementează ventilaţia. Hipoxia nu stimulează central respiraţia. În condiţii extreme chiar o deprimă.

Rolul chemoreceptorilor periferici. Creşterea pCO_2 şi a concentraţiei de H^+ din sînge stimulează respiraţia şi prin chemoreceptorii ce se află în corpusculii carotidieni (*glomus caroticum*) situaţi pe traseul arterei occipitale, ce porneşte de la bifurcaţia carotidei şi în corpusculii aortici (*glomus aorticum*), formaţiuni chemoreceptoare situate de-a lungul crosei aortei. Asupra acestor chemoreceptori acţionează şi scăderea de pO_2, care, s-a arătat, nu stimulează chemoreceptorii bulbari.

Pe aceeaşi cale este stimulată şi circulaţia sîngelui. Corpusculii carotidieni au fost mai mult studiaţi fiind mai accesibili. Atît pe corpusculii carotidieni cît şi pe cei aortici are acţiune sîngele arterial, deoarece acesta îi irigă abundent, motiv pentru care nici nu apare un gradient de concentraţie arterio-venoasă de O_2 (diferenţa este de 1 volum %), sîngele eferent fiind practic tot arterial. Receptoare nu sînt celulele glandulare pe care le conţin aceşti corpusculi, ci mai degrabă terminaţiuni nervoase libere.

Din corpusculii carotidieni aferenţele sînt transmise la centrul respirator din bulb la aria inspiratorie prin nervul Hering, ramură a glosofaringianului, iar din cei aortici prin ramuri vagale (fig. 3.36).

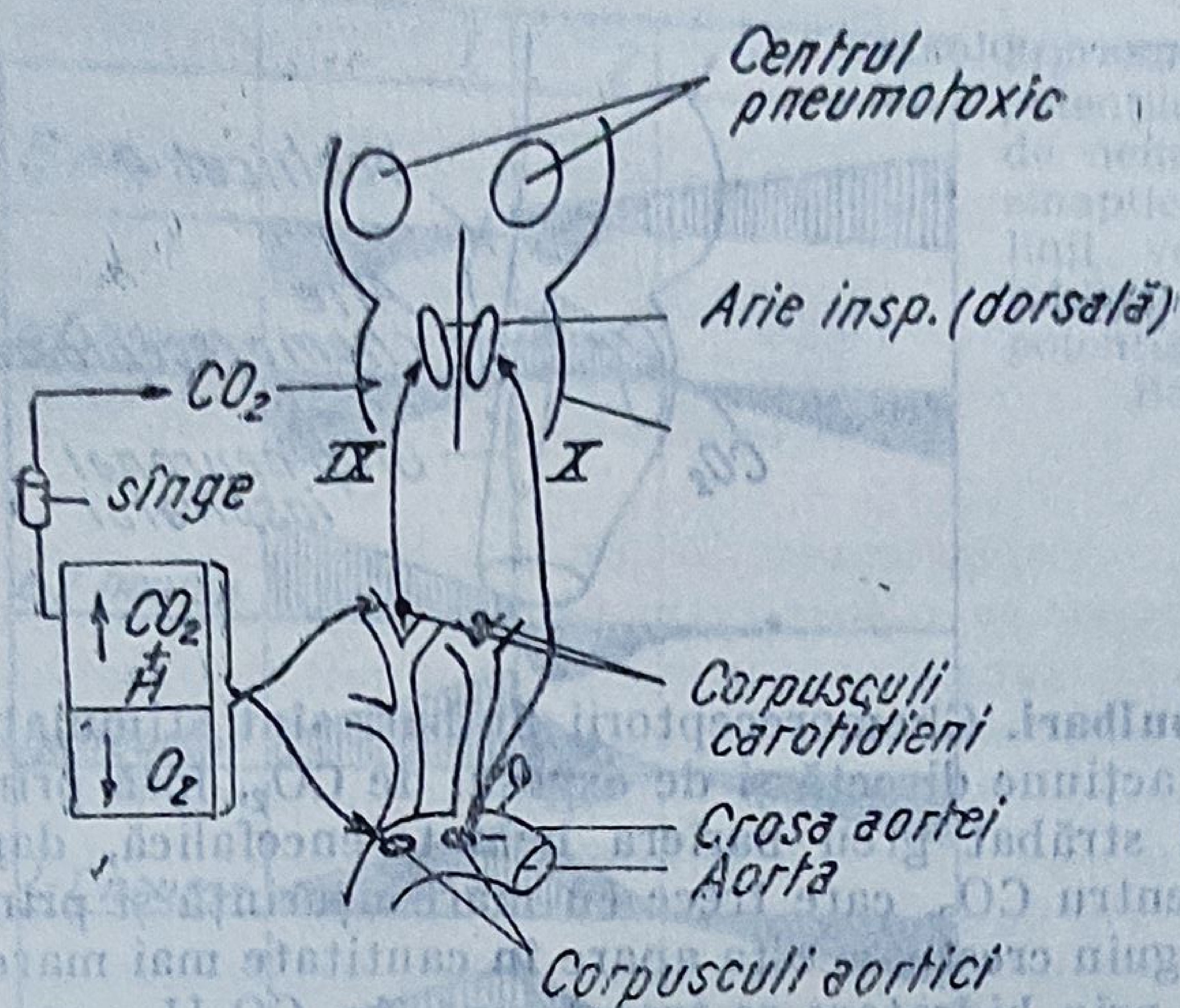


Fig. 3.36 — Chemoreceptorii corpusculilor carotidieni și aortici și aferențele lor bulbare.

Acești chemoreceptori sînt stimulați deci de scăderea concentrației de oxigen din sînge și de creșterea celei de CO_2 și de H^+. Aceasta este singura cale prin care oxigenul influențează respirația, centrii respiratori fiind, cum s-a arătat, insensibili la scăderea concentrației lui. Efectul maxim al scăderii pO_2-ului sanguin este între 30 și 60 mmHg, deci într-o zonă de labilitate mare a curbei de disociație a Hb.

Stimularea respirației prin CO_2 și H_2 pe această cale reflexă este estompată de acțiunea lor mai puternică pe care o au pe aria chemoreceptoare bulbară, excitată, cum s-a amintit, în cele din urmă de H^+ și nu de CO_2. Nici scăderea pO_2 nu are normal un efect important pe ventilație, decît sub o valoare de 60 mmHg care rar este întîlnită în sîngele arterial, deoarece creșterea pCO_2-ului plasmatic ce are loc de obicei concomitent, produce hiperventilație și îi camuflează efectul.

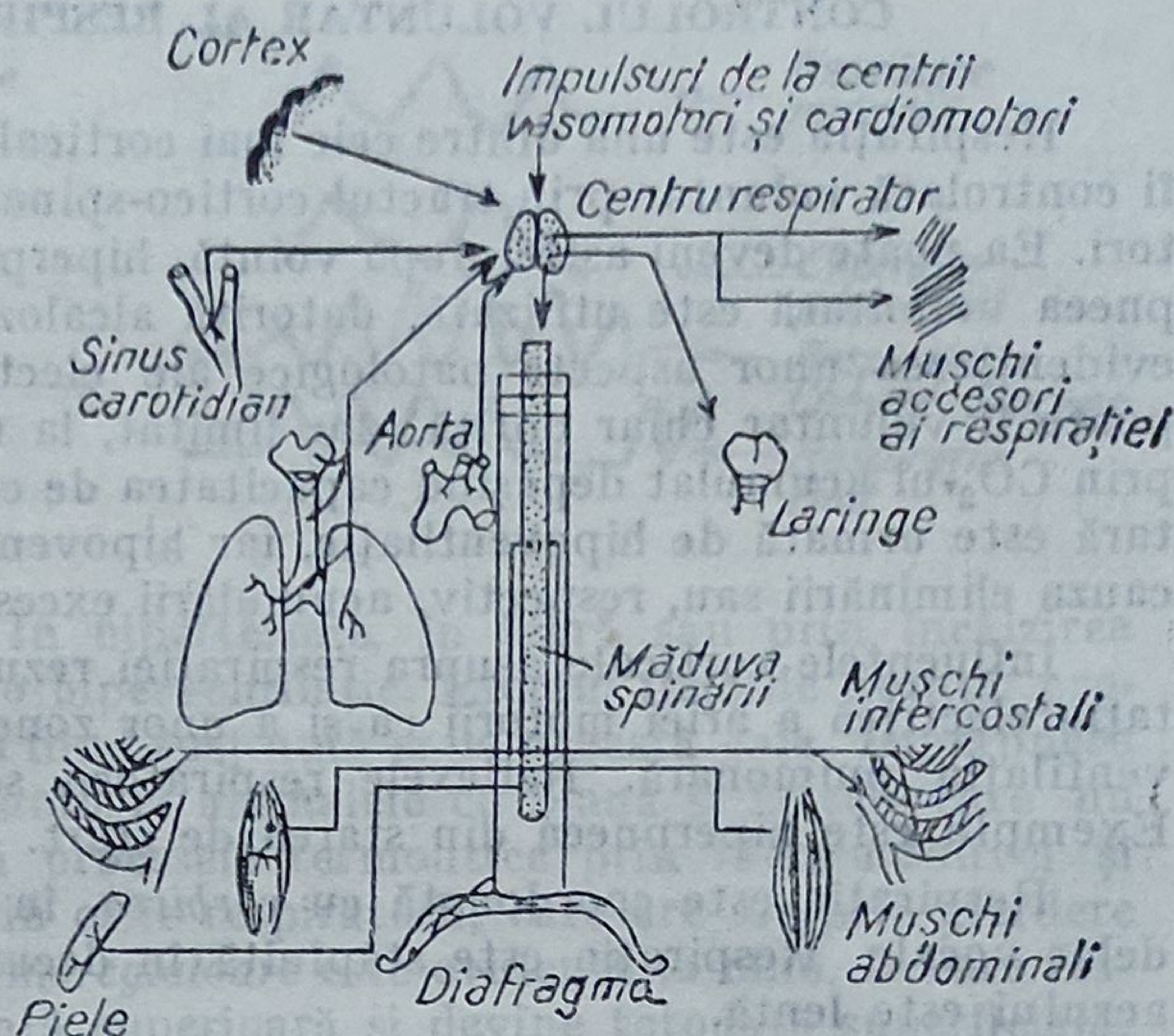
Proprietatea CO_2 sanguin de a stimula respirația este folosită și în practica medicală. Pe aceste considerente, în amestecul de gaze administrate prin masca de oxigen se adaugă și bioxid de carbon (5—7%). Efectul stimulator al CO_2 este limitat. Peste o concentrație de 9%, CO_2 devine deprimant pentru ventilație.

În hipoxia hipobară efectul scăderii pO_2 din sînge pe respirație este slab deoarece prin hiperventilație se elimină un exces de CO_2. Prin expunere cronică la hipoxie acest efect apare mai evident. Ventilația pulmonară crește mai mult la începutul expunerii.

Importanța mică a scăderii pO_2 pe respirație în condiții normale (al cărei efect este camuflat prin scăderea pCO_2) se explică printr-o relativă inutilitate a acestui mecanism, subclasat de celelalte, ce sînt mai prompte.

Alte influențe reflexe exercitate asupra centrului respirator. În afara zonelor reflexogene aortică și sinocarotidiană în reglarea respirației intervin și altele, dispersate în întregul organism. Respirația este influențată astfel de chemoreceptorii situați în diferite regiuni ale sistemului vascular, așa cum rezultă din experiențe efectuate prin perfuzii cu exces de CO_2 sau cu alți agenți umorali, ca și de alți stimuli periferici (fig. 3.37). Excitațiile sînt apoi transmise mușchilor respiratori prin nervii intercostali și frenici.

Fig. 3.37 — Variate aferențe și eferențe bulbo-protuberanțiale care influențează respirația (după Best și Taylor).



Respirația este influențată și de presiunea sîngelui, prin stimularea presoreceptorilor din zona aortică și sinocarotidiană. Creșterea presiunii sîngelui deprimă respirația, iar scăderea o intensifică. Acest reflex intervine în hemoragie, compensînd în parte lipsa de sînge, vehicul al oxigenului, prin intensificarea schimburilor gazoase. Efectul inhibitor al adrenalinei asupra respirației se explică prin hipertensiunea pe care o determină. Respirația este intensificată și prin excitarea cîmpului voloreceptor al reflexului Bainbridge.

Respirația este influențată și de exteroceptori. De exemplu, imersia bruscă în apa rece, inhibă respirația.

Respirația este inhibată în al doilea timp al *deglutiției*, în timpul faringian evitîndu-se astfel angajarea alimentelor în căile respiratorii. Această interrelație se realizează la nivelul centrilor nervoși bulbari. Tot la acest nivel există interrelații între centrul respirator și cel vasomotor, explicînd parțial oscilații respiratorii (de gradul II) ale presiunii arteriale. Respirația este coordonată cu *voma*.

Reflexul de tuse. Tusea este un act reflex care eliberează căile respiratorii de corpurile străine sau de un exces de mucus. Cîmpul receptor al acestui reflex poate fi în special în laringe, la bifurcația traheei în bronhii, în bronhiolele terminale sau în alveole, sensibile în special la stimuli chimici. Căile aferente sînt vagale, spre bulb. Are apoi loc o succesiune de evenimente: inspirație forțată, închiderea epiglotei, apropierea corzilor vocale, urmate de contracția musculaturii abdominale și expiratorii cu o creștere corespunzătoare a presiunii intrapulmonare. Epiglota și corzile vocale se deschid brusc și aerul este expulzat cu viteză foarte mare. Această expulzie de aer antrenează agenții care au cauzat iritația.

Un alt reflex respirator de apărare, produs de stimularea mucoaselor nazale, este *strănutul*.

CONTROLUL VOLUNTAR AL RESPIRAȚIEI

Respirația este una dintre cele mai corticalizate funcții. Respirația poate fi controlată voluntar prin tractul cortico-spinal ce comandă mușchii respiratori. Ea poate deveni astfel după voință, hiperpneică sau hipopneică. Hiperpneea voluntară este utilizată, datorită alcalozei pe care o produce, pentru evidențierea unor aspecte patologice ale electroencefalogramei. Respirația poate fi voluntar chiar oprită, dar limitat, la un moment dat stimularea ei prin CO_2-ul acumulat depășind capacitatea de control. Hiperventilația voluntară este urmată de hipoventilație, iar hipoventilația de hiperventilație, din cauza eliminării sau, respectiv, acumulării excesive de CO_2.

Influențele corticale asupra respirației rezultă și din alte aspecte. Excitația electrică a ariei motorii ca și a unor zone ale girusului cingulat crește ventilația pulmonară. Reflexele respiratorii se condiționează foarte ușor. Exemplu este hiperpneea din starea de start.

Respirația este coordonată cu *vorbirea*, în legătură cu activitatea coardelor vocale. Respirația este stăpînită în decursul cîntatului, cînd expulzia aerului este lentă.

Adaptarea respirației la efortul fizic. Efortul fizic produce la un moment dat un exces de CO_2 și de H-ioni, rezultați din metabolismul muscular crescut. Acumularea lor excesivă ar afecta atît procesele metabolice locale cît și prin pH-ul acid, întregul organism. Aceasta este însă prevenită printr-o hiperventilație, ce începe chiar înainte de efort, datorită unor impulsuri corticale, tot astfel cum din zona corticală motorie pornesc tot la începutul efortului impulsuri care produc anticipat vasodilatație în musculatura activă și vasoconstricție în rest, reacții ce se încadrează în „starea de start". În timpul efortului hiperventilația este stimulată de impulsuri provenite din tendoane și mușchi și de la nivelul chemoreceptorilor sensibili la CO_2, H^+ și hipoxie. Pătrunderea aerului în alveole este favorizată de stimularea simpato-adrenergică, care prin noradrenalină și adrenalină relaxează bronhiolele.

La începutul unui efort mediu hiperventilația „stării de start" scade pCO_2-ul sanguin după care acesta este menținut datorită hiperventilației la valori mai mult sau mai puțin normale. Dacă efortul este întrerupt după un minut ventilația revine la normal față de pCO_2 ce la început crește dar apoi se apropie lent de valori normale odată cu ventilația (fig. 3.38). În efortul anoxibiotic concentrația de CO_2 crește, susținînd hiperventilația.

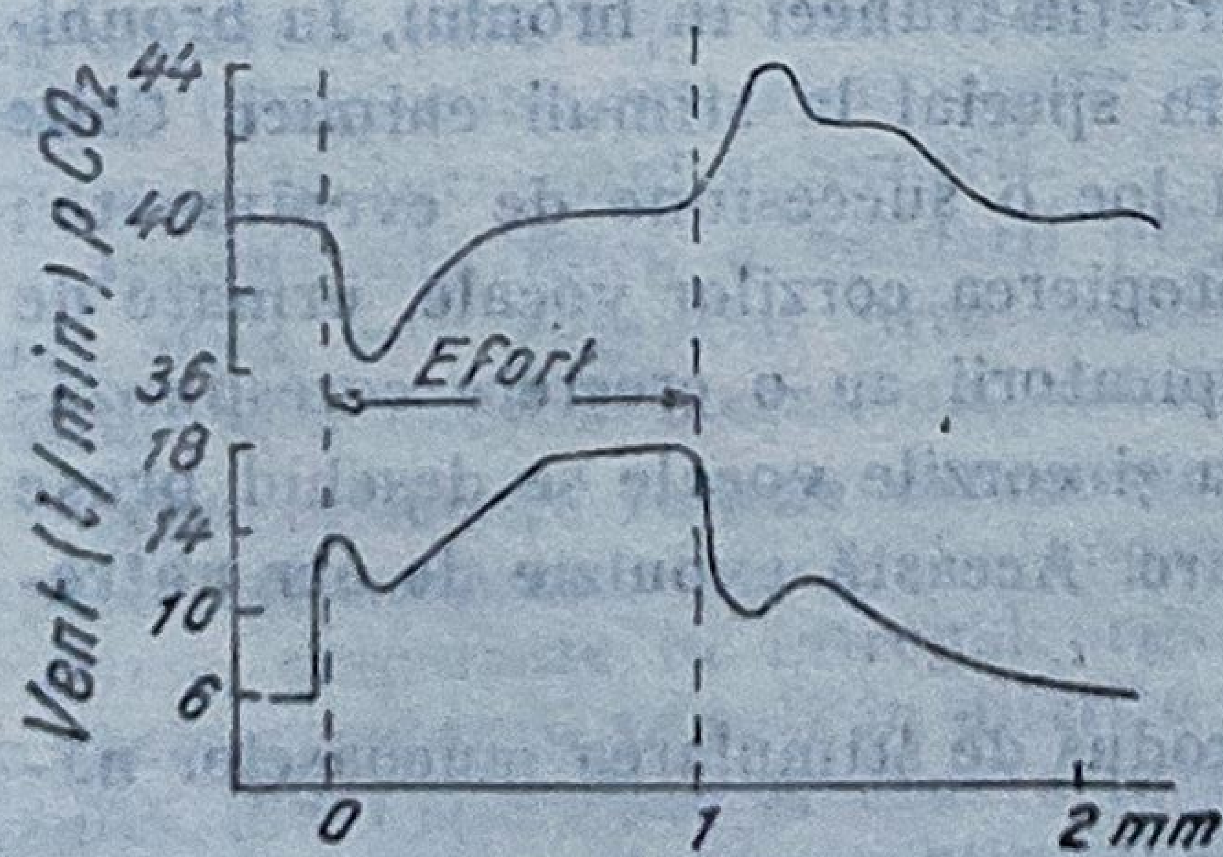
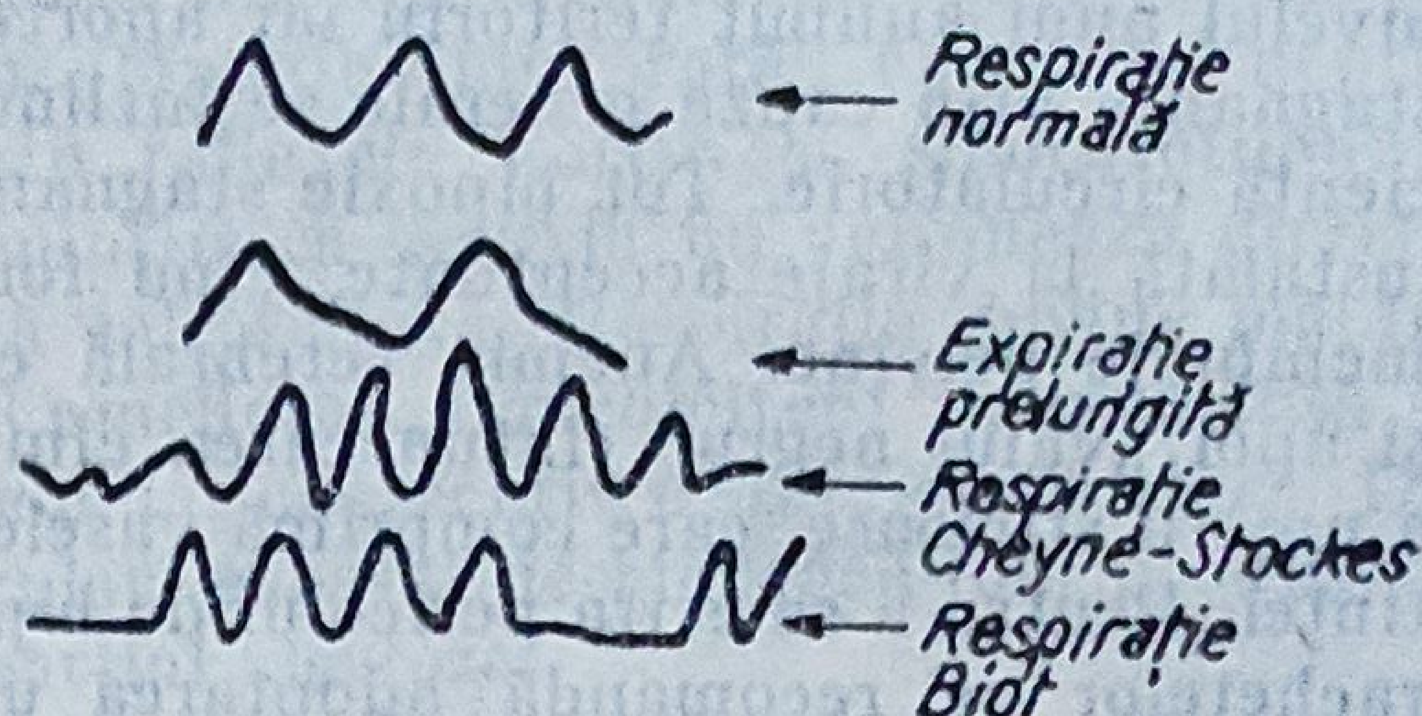


Fig. 3.38 — Evoluția pCO_2 arterial și a ventilației în decursul unui minut de efort și unui minut după efort (după Guyton, 1986).

Fig. 3.39 — Tipuri de respirație.



Respirația în hipertermic. În hipertermie, în febră sau prin încălzirea pasivă a organismului, are loc o hiperventilație. Efortul fizic de durată produce hipertermie hiperventilația fiind susținută și pe această cale. Hiperpneea astfel produsă este mai importantă la animalele cu blană și la cele care nu transpiră, deoarece favorizează procesele termolitice prin răcirea salivei și prin intensificarea evaporării din căile respiratorii, care are loc prin pierdere de căldură. Această *polipnee termoreglatoare* este evidentă la cîini, la care respirația trece brusc la o frecvență superioară și devine totodată superficială, cu caracter de gîfîială, afectînd schimburile gazoase, în măsura în care interesează cu predilecție spațiul mort. Hiperpneea termoreglatoare este comandată de impulsuri din *centrul termolitic* din hipotalamusul anterior (care inițiază și alte procese termolitice, transpirație, tahicardie, vasodilatație cutanată ș.a.), prin *intermediul centrului pneumotaxic.*

Tipuri patologice de respirație. Prin faptul că centrii respiratori sînt deprimați de oxigen și excitați de bioxidul de carbon se poate explica respirația *Cheyne-Stokes,* care constă din alternarea unor perioade de apnee cu una de hiperpnee care evoluează ondulatoriu. Respirația Cheyne-Stokes este caracteristică stărilor de hipoxie gravă produsă de o insuficiență circulatorie, care deprimă centrul respirator. Oprirea inițială a respirației din această cauză provoacă o acumulare de CO_2, care la rîndul lui excită centrii respiratori și se induce faza de hiperpnee. Prin eliminarea consecutivă a CO_2 se instalează din nou faza de apnee. În alt tip de respirație patologică este respirația *Biot,* caracterizată prin faptul că după un repaus respirator survine brusc o fază de respirații profunde, care se termină tot brusc (fig. 3.39). Se datorează tot deprimării și stimulării succesive a centrilor respiratori. În acidoza metabolică diabetică sau de altă natură și în unele afecțiuni bulbare apare respirația *Küssmaul,* ce constă din succesiunea a patru timpi respiratori, inspirație profundă, pauză, expirație profundă, pauză.

HIPOXIA

Prin respirație se asigură organismului oxigenul necesar și se îndepărtează CO_2. Lipsa temporară a oxigenului (anoxia) poate produce modificări ireversibile. În anumite situații aportul și utilizarea oxigenului sînt deficitare. Deficiența tisulară de oxigen poartă denumirea de hipoxie. Hipoxia, după cauza care o provoacă, se împarte în stagnantă, anoxică, anemică (Barcroft) și histotoxică (Peters și Van Slyke).

Hipoxia stagnantă. Hipoxia stagnantă este produsă de o insuficiență circulatorie cu caracter local sau general. Hipoxie stagnantă cu caracter local întîlnim în boala Raynaud și boala Buerger, cînd sîngele stagnează la

nivelul unui anumit teritoriu iar aportul de oxid devine insuficient. Hipoxii stagnante prin cauze generale se întîlnesc în colapsul periferic sau în insuficiență circulatorie. Tot hipoxie stagnantă este și cea cerebrală a aviatorilor, instalată la viraje accentuate, cînd forța centrifugă deplasează sîngele spre membrele pelvine. Anemia cerebrală consecutivă provoacă „vălul cenușiu“ și apoi „vălul negru“ (întunecarea cîmpului vizual din cauza presiunii mari a umorii sticloase, care comprimă vasele retiniene) și ulterior pierderea cunoștinței. Pentru a se evita pericolul de hipoxie prin acest mecanism, în lansarea rachetelor se recomandă adoptarea unei poziții ghemuite, care atenuează dezechilibrul hemodinamic produs de accelerare.

Hipoxia anoxică. Hipoxia anoxică, sau mai exact hipoxică, este produsă de un aport insuficient de oxigen datorită unor leziuni de la nivelul plămînului (pneumonie ș.a.) sau de o respirație în aer rarefiat (hipoxie *hipobară*). În hipoxia hipobară respirația are loc în aer rarefiat, și, datorită presiunii parțiale scăzute a oxigenului, fixarea lui de către hemoglobină este redusă.

Pericolul pe care îl prezintă respirația la altitudine a fost precizat încă în 1870 de către Paul Bert, cu ocazia unui accident survenit într-o ascensiune cu balonul la 10 000 m, în care pasagerii au murit.

Scăderea presiunii parțiale a oxigenului produce tulburări, care nu sînt resimțite pînă la 3 000 m. Prin ascensiune la 3 000 m presiunea parțială a oxigenului atmosferic coboară de la 158 la 110 mmHg (tabelul XVII) în funcție de scăderea presiunii atmosferice. Peste o altitudine de 3 000 m apar oboseală, modificări respiratorii, circulatorii etc. („răul de munte“), care

Tabelul XVII

Variațiile presiunii atmosferice totale și presiunii parțiale a O_2 la diverse altitudini

Altitudine	*Presiunea totală*	*Presiunea parțială a O_2*
0 m	760 mmHg	159,60 mmHg
1 000	674,10	141,50
2 000	596,10	125,10
3 000	525,70	110,20
4 000	462,30	90,70
5 000	405	85
6 000	353,70	74,20
7 000	307,80	64,50
8 000	266,80	56
9 000	230,40	48,30
10 000	198,20	41,50
11 000	169,60	35,50
12 000	144,80	30,20
13 000	123,70	25,20
14 000	105,60	22,20
15 000	90,25	18,98
16 000	77,10	16,50
17 000	66,50	13,70
18 000	54,15	11,40
19 000	42	10,50
20 000	31,55	9,60

traduc starea de hipoxie. Într-o anumită măsură organismul reacționează prin mecanisme compensatoare. La o hipoxie moderată care nu deprimă centrii respiratori, se produce, prin reflexele aortic și sinocarotidian, o excitare a centrului respirator. Reamintim că hipoxia nu acționează direct pe centrii respiratori ci doar pe această cale reflexă. Respirația devine mai frecventă și aportul de oxigen este astfel ameliorat. Concomitent survine însă și o eliminare excesivă de bioxid de carbon, iar consecutiv o stare de alcaloză. Dacă ascensiunea se face prin efort muscular, excesul de hidrogen-ioni produs prin activarea musculară compensează parțial alcaloza.

Există o limită de toleranță la hipoxie. Prima escaladare a Everestului (1848 m) (Hillary și Tensing, 1954) a fost posibilă doar cu ajutorul inhalației de oxigen. În 1978 însă, contrar predicțiilor, Everestul a fost escaladat fără mască de oxigen (de către tirolezii Messner și Habeler). De atunci performanța a fost de mai multe ori repetată. Această performanță este sugestivă pentru limita toleranței la hipoxie a unui organism bine antrenat.

Pentru a preîntîmpina hipoxia, în aviație se folosesc fie masca de oxigen individuală fie etanșarea cabinelor, în care presiunea atmosferică este menținută la valori apropiate de normal.

Hipoxia anemică. Hipoxia anemică este produsă prin deficiența mecanismului de transport al oxigenului de la plămîni la țesuturi. Apare în urma scăderii cantității de sînge circulant, ca după hemoragii, sau în anemii, prin scăderea numărului de hematii și a conținutului lor în hemoglobină. Transportul de oxigen de la plămîni la țesuturi devine astfel deficitar.

Hipoxia histotoxică. Se datorește utilizării deficiente a oxigenului la nivelul țesuturilor din cauza unor substanțe toxice.

Conținutul în oxigen al sîngelui arterial și venos în decursul hipoxiei. În hipoxia anemică și hipoxică (anoxică) sîngele arterial și venos este mai sărac în oxigen. În hipoxia stagnantă, conținutul în oxigen al sîngelui venos este mai scăzut dar cel arterial este normal. Hipoxia histotoxică se caracterizează printr-un conținut mai mare de oxigen al sîngelui venos, pentru că este mai puțin utilizat de țesuturi (fig. 3.40).

Instalarea hipoxiei cerebrale. Stările de hipoxie se pot instala brusc (forma fulminantă) sau treptat. Forma fulminantă este provocată de o scădere bruscă și însemnată a presiunii parțiale a oxigenului, urmată rapid de pierderea cunoștinței, astfel încît nu se mai pot lua măsuri de prevenire, cum se poate întîmpla chiar cu un experimentator care încearcă pe el efectele hipoxiei.

Cînd hipoxia se instalează mai lent se poate deosebi o fază inițială, determinată de lipsa mai moderată a oxigenului, caracterizată printr-o stare de euforie (ca în faza inițială a intoxicației cu alcool sau prin respirație în aer rarefiat) și una de deprimare, care afectează coordonarea actelor reflexe. Din această categorie fac parte și simptomele întîlnite în „răul de munte". Se pot produce modificări privind sensibilitatea retinei, cu tulburări de vedere urmate de pierderea cunoștinței.

Sensibilitatea tisulară la hipoxie. Pentru înțelegerea simptomatologiei care survine în hipoxie trebuie avut în vedere că țesutul nervos și în primul rînd scoarța cerebrală prezintă cea mai mare sensibilitate. O întrerupere de cîteva secunde a circulației în scoarța emisferelor cerebrale produce pierderea cunoștinței, iar una de 3—5 minute este urmată de fenomene ireversibile. Centrii nervoși subcorticali sînt mai sensibili, centrii bulbari și mai puțin. Sensibilitatea cea mai mică o are țesutul muscular.

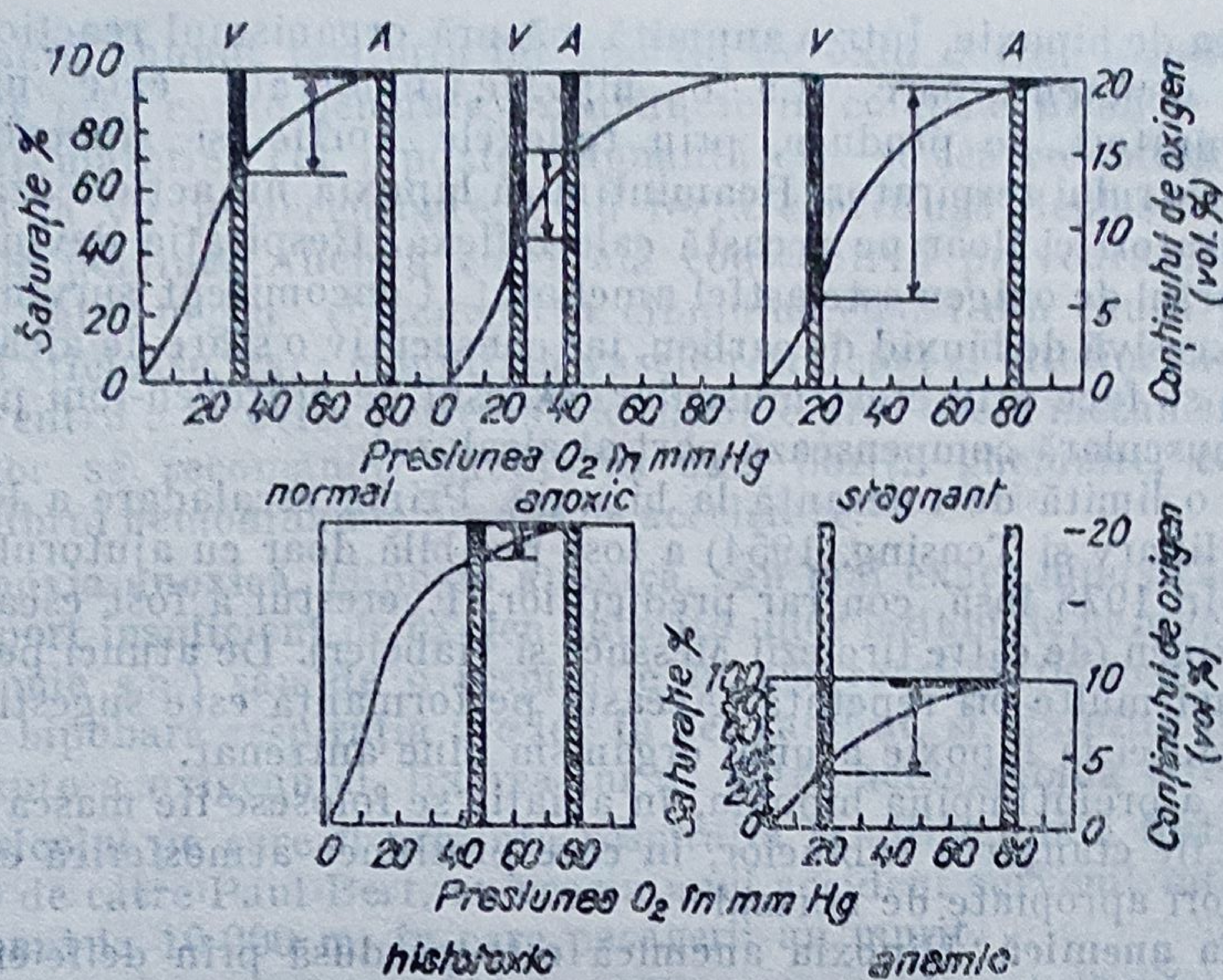


Fig. 3.40 — Conţinutul în oxigen al sîngelui arterial şi venos în diferite tipuri de hipoxie (după Means).

În hemoragii este uneori nevoie de întreruperea locală a circulaţiei unui membru prin aplicarea unui garou, care poate fi lăsat pe loc pînă la 2 ore, fără să apară fenomene ireversibile de degradare musculară.

În hipoxie se aplică o mască de oxigen, în care proporţia de O_2 este crescută pînă la 50% şi se adaugă CO_2, care stimulează centrul respirator. Nu se administrează oxigen pur, nu numai pentru că deprimă centrii respiratori, dar se produc perturbări în legătură cu afectarea surfactantului.

Respiraţia hiperbară

Presiunea parţială a gazelor poate creşte proporţional prin mărirea presiunii generale atmosferice sau a proporţiei unui gaz din amestec. Ultima situaţie este întîlnită cînd un bolnav respiră oxigen prin intubaţie nazală sau cînd este pus într-un cort de oxigen. Există şi circumstanţa în care organismul respiră într-un mediu cu o presiune atmosferică crescută. În aceste condiţii creşte presiunea parţială a tuturor gazelor din sînge, cum se întîmplă cu scafandrii care lucrează în cheson.

Chesonul constă dintr-un clopot în care se lucrează sub apă. La fiecare 10 metri adîncime presiunea creşte cu o atmosferă. Creşterea presiunii parţiale a gazelor nu provoacă tulburări. Pericolul apare la decompresiune, prin revenirea la suprafaţă, pentru că în sînge este dizolvată o mare cantitate de azot. Prin decompresie prea bruscă, întrucît se află în proporţia cea mai mare în sînge, se formează bule de azot (asemănătoare bulelor de CO_2 dintr-un sifon) care pot provoca embolii urmate de paralizii, uneori fatale. Cînd revenirea la presiunea normală se face mai lent, însă suficient ca să se formeze bule de dimensiuni mici, acestea obstruează vasele mici, în special de la nivelul articulaţiilor, care provoacă dureri articulare generalizate, caracteristice pentru boala chesonierilor.

FONAȚIA

Fonația este la om un instrument al vorbirii și al cîntatului. Vocea cîntată sau vorbirea sînt rezultatul procesului de fonație, efectuat cu ajutorul sunetelor emise de laringe și de articulațiile de la diferite niveluri cuprinse între laringe și buze. Cîntecul este produs de variații ale înălțimii vocii, care se diferențiază în diferite registre (bas, bariton, alto, soprano). La sunetele cele mai înalte intervine ca rezonator și cutia craniană, iar la cele mai joase și vertebrele.

Sunetele emise de organele vocale sînt determinate de o expulzie lentă a aerului pulmonar, inspirat brusc, în pauze. Fonația este strict corelată cu respirația. În timpul respirației coardele vocale sînt distanțate, mai mult în inspirație.

Fonația este rezultatul vibrațiilor coardelor vocale. Coardele vocale sînt formate din mușchiul tiro-aritenoidian, care are o porțiune mediană considerată ca un mușchi aparte, mușchiul vocal.

Vibrațiile coardelor vocale sînt produse de trecerea aerului (factor pasiv) și de stimuli nervoși care modifică frecvența vibrațiilor, așa cum rezultă din curenții de acțiune ai nervilor care le aferentează. Stimulul nervos ajustează înălțimea sunetului, care depinde probabil și de forța cu care este expulzat aerul. Vibrațiile coardelor vocale sînt mai ample în plan orizontal (4 mm) decît în plan vertical (0,2—0,5 mm). Aerul este expulzat prin acest pasaj în efluxuri succesive, determinate de lărgirea orificiului. Coloana de aer care a trecut produce astfel o condensare a aerului ce se transmite ascendent. Trecerea ei creează în spate un vid care apropie coardele vocale, îndepărtate apoi de un nou eflux de aer.

Amplitudinea (înălțimea) sunetului, rezultată din frecvența vibrațiilor coardelor vocale, este controlată pe cale nervoasă de mușchii vocali. Mușchiul tiro-aritenoidian, mușchiul vocal, poate să fie mai relaxat sau mai contractat, determinînd deci un sunet mai jos sau mai înalt. Mușchiul vocal își poate modifica forma. Coardele vocale pot fi întinse sau relaxate, apropiate sau îndepărtate, prin intervenția sistemului muscular complex al aparatului vocal.

Alți mușchi importanți care reglează înălțimea sunetelor vocale sînt mușchiul aritenoid transvers, ale cărui capete se inseră pe cartilajul aritenoid, care prin contracție apropie coardele vocale, mușchiul crico-aritenoid posterior, care trage îndărăt coardele vocale, întinzîndu-le, și mușchiul crico-aritenoid lateral, care deplasează înainte cartilajul aritenoid, relaxînd astfel coardele vocale (fig. 3.41).

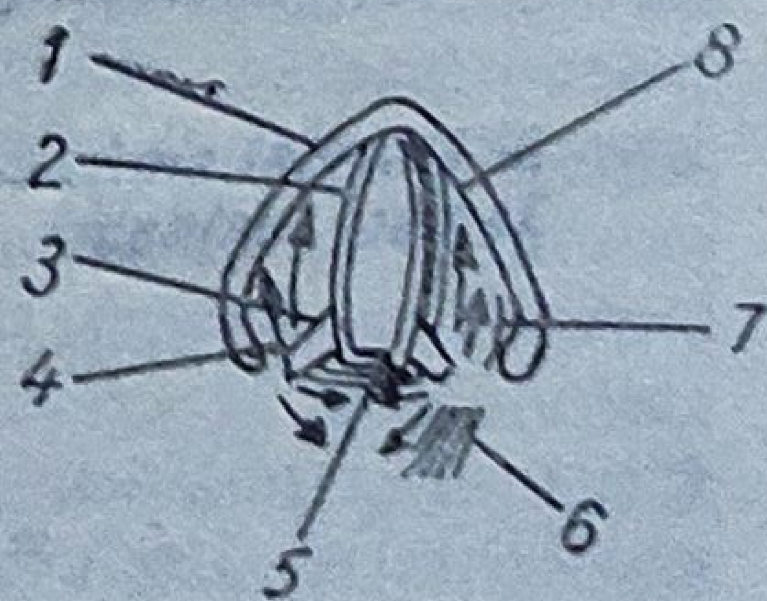


Fig. 3.41 — Funcția laringiană în fonație (după Guyton): 1 — cartilaj tiroid; 2 — ligament vocal; 3 — proces vocal; 4 — cartilaj aritenoid; 5 — mușchi aritenoid transvers; 6 — mușchi cricoaritenoid posterior; 7 — mușchi cricoaritenoid lateral; 8 — mușchi tiroaritenoid.

Contracţia muşchilor care întind coardele vocale măreşte înălţimea sunetului. O deosebită importanţă au muşchii coardelor vocale care îşi pot modifica forma. Din acest punct de vedere este importantă marginea lor interioară. La emiterea sunetelor foarte înalte numai o parte a glotei este deschisă.

La sunetele joase glota este deschisă şi se mulează pe lungimea de undă ca un rezonator. Contracţia muşchilor laringieni xteriori întinde pasiv coardele vocale.

Emiterea vocalelor şi a consoanelor. Mecanismele prin care coardele vocale pot emite diferite vocale sînt controversate. *Vocalele* se diferenţiază în funcţie de lungimea de undă a sunetului şi de cel puţin două armonice superioare care le însoţesc. Armonicele superioare sînt produse de sistemele de rezonanţă aflate la diferite nivele între laringe şi buze. S-au descris astfel rezonatori mărginiţi de vestibul şi de coardele vocale, de laringe şi rădăcina limbii, de faringe, de palatul dur şi uvula, de dosul limbii şi de suprafaţa posterioară a palatului dur, de vîrful limbii şi de dinţi, de dinţi şi de buze, ca şi de pasajul nazal.

Există anumite particularităţi de fonaţie în funcţie de limbă, cum ar fi de pildă frecvenţa sunetelor nazale. Limbile care folosesc ca semnal vocal variaţii de ton (chineză sau unele limbi africane), nu pot fi şoptite.

Consoanele se realizează întrerupînd trecerea aerului la nivelul diferitelor articulaţii. Există astfel sunete labiale (b, p, m) produse prin întreruperea pasajului de aer de la nivelul articulaţiei formate din cele două buze. Litera r este realizată prin întreruperea succesivă a pasajului de aer între palatul dur anterior şi vîrful limbii, alte consoane de trecerea continuă dar împiedicată a aerului (de exemplu f, ş, s). Afectarea ocluziei dentare (proteze sau dinţi cariaţi, lipsuri dentare) poate produce modificări de fonaţie şi de vorbire.

4. DIGESTIA

APORTUL ALIMENTAR

Aportul alimentar și hidric sînt reglementate de centrii hipotalamici, prin senzația de foame și sațietate și respectiv de sete.

FOAMEA ȘI SAȚIETATEA

Energia necesară pentru activitatea organismului este furnizată de metabolizarea glucidelor, proteinelor și lipidelor introduse în tractul digestiv prin alimentație, odată cu substanțele „funcționale" (vitamine, săruri minerale și oligoelemente și anumiți constituenți din proteine și lipide). Aportul alimentar este determinat de senzația de *foame*, produsă prin informațiile umorale și neuronale privind statusul metabolic ce parvin la un centru alimentar hipotalamic al *foamei*, situat în *aria laterală*, în cumpănă cu unul al *sațietății*, situat în *nucleul ventro-medial* (NVM) (fig. 4.1). Importanța lor a fost demonstrată prin metode variate ca lezarea, stimularea, înregistrarea biopotențialelor lor ș.a. Foamea condiționează un comportament de orientare și un comportament motor, prin care hrana este introdusă în cavitatea bucală și supusă masticației, act prin care începe procesul de digestie.

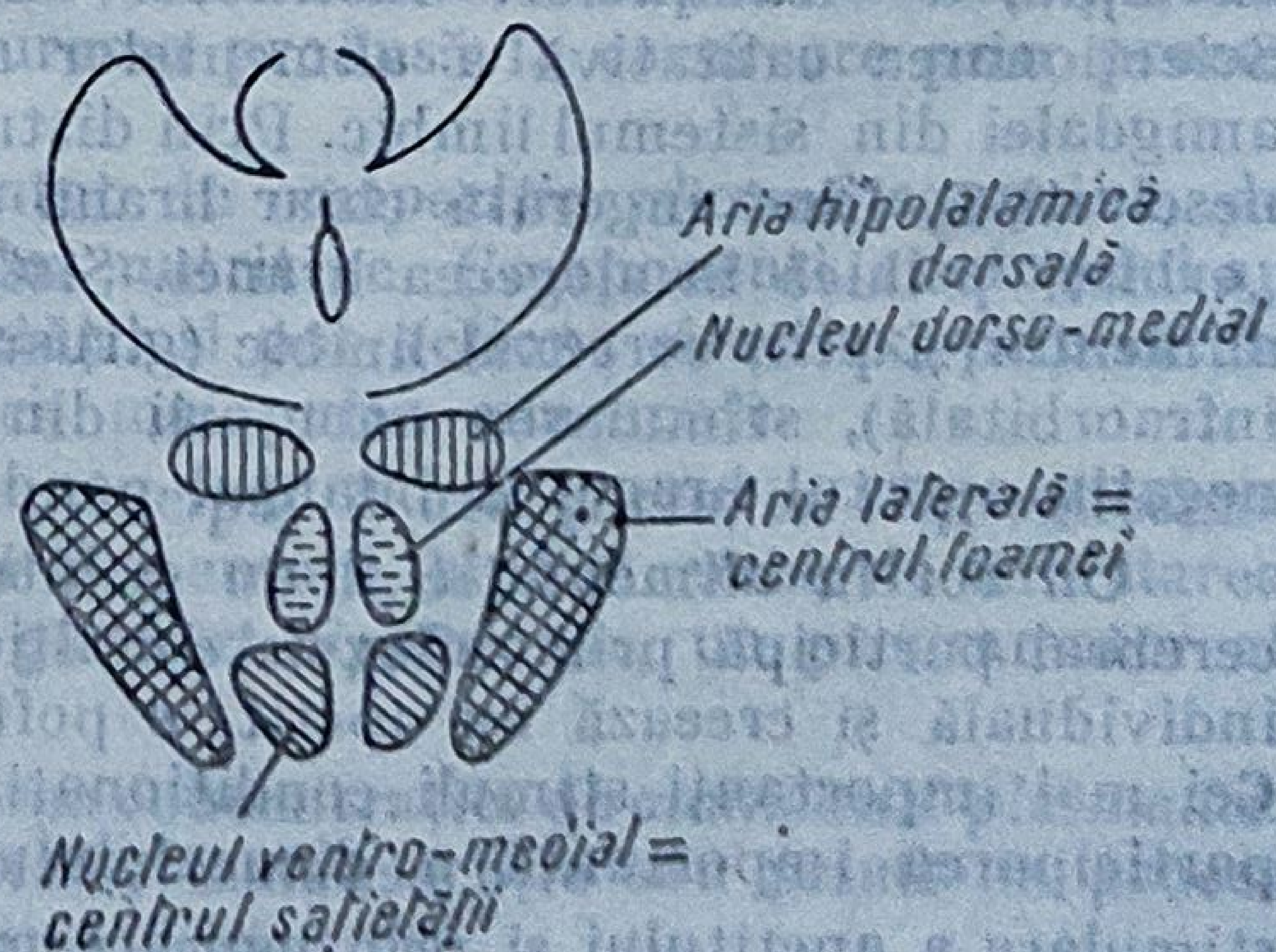


Fig. 4.1 — Localizarea centrului foamei și sațietății din hipotalamus.

Distrugerea nucleului ventro-median (NVM) provoacă (la şobolani, pisică ş.a.) hiperfagie şi *obezitate hipotalamică* iar distrucţia centrului foamei provoacă *caşexie* (Hetherington şi Ranson, 1939). Obezitatea hipotalamică obţinută prin distrugerea NVM se produce prin creşterea aportului alimentar şi prin modificări metabolice ce determină depozitarea lipidelor. Rolul modificărilor metabolice rezultă din faptul că obezitatea hipotalamică prin lezarea NVM poate fi obţinută şi printr-un regim alimentar controlat, fără creşterea caloriilor ingerate. Modificările metabolice calitative sînt produse printr-o hipersecreţie insulinică în urma creşterii tonusului vagal, cum rezultă din hiperplazia insulelor Langerhans (Han, You şi Chow, 1970). Secţionarea vagală înlătură efectul hiperponderal produs de insulină (Powley şi Opsahl, 1974).

Hipersecreţia insulinică produsă pe cale vagală creşte consumul tisular periferic de glucoză şi în citoplasmă are loc o sinteză excesivă de lipide pe calea malonilcoenzimei A, cu ajutorul $NADPH_2$ furnizat de bucla metabolică pentozofosforică. Pe acest efect metabolic se bazează administrarea terapeutică de doze mici şi repetate de insulină pentru a obţine un efect hiperponderal. Un asemenea efect al insulinei poate fi reprodus şi experimental, ca la şobolan sau pisică (Rowland, 1981, ş.a.).

Animalele cu NVM distrus se alimentează mai rar (Miller şi colab., 1950), devenind mai leneşe. Inclusiv la oameni, alimentarea mai rară cu aceeaşi cantitate are efect hiperponderal.

În conexiune cu alţi centri encefalici, centrul alimentar hipotalamic are rolul de a regla aportul hranei în funcţie de starea metabolică a organismului, stabilind un raport între cheltuiala şi aportul de energie. Aportul alimentar este crescut, de exemplu, corespunzător cu caloriile cheltuite prin efectuarea unui efort fizic.

Un rol reglator în alimentare îl are *temperatura corporală*. Pofta de mîncare scade în febră şi creşte în hipotermie, în relaţie cu necesitatea unei termogeneze mai mari. Un semnal de încetare a alimentării poate fi astfel şi creşterea temperaturii corpului prin acţiunea dinamică specifică a alimentelor, în special a proteinelor.

Există instinctiv o preferinţă calitativă, un „apetit" (Cannon) pentru elementele carenţiale. Şobolanii adrenalectomizaţi ce pierd mult sodiu au un apetit crescut pentru sare (Richter, 1942). Această relaţie între necesitate şi preferinţă este însă mai estompată în privinţa altor componente, ca de exemplu, a vitaminelor. Instinctul alimentar este derutat de obişnuinţă. Selecţionarea calitativă a alimentelor are loc prin participarea nucleului amigdalei din sistemul limbic. Prin distrugerea lui ingestia alimentelor devine neselectivă, fiind ingerată chiar hrană alterată şi rău mirositoare. Apare o „orbire" psihică în alegerea hranei. Sistemul limbic este interesat în aportul alimentar şi prin cortexul limbic (girusul cingulat, hipocamp, zona corticala, infraorbitală), stimularea unor arii din aceste zone influenţînd pozitiv sau negativ aportul hranei şi bilanţul ponderal.

Un rol în alimentaţie îl au şi alte formaţiuni encefalice. Neocortexul cerebral participă prin reflexele condiţionate care înmagazinează experienţa individuală şi creează un apetit, o poftă selectivă pentru diferite alimente. Cei mai importanţi stimuli condiţionaţi sînt de natură olfactivă, dată fiind participarea importantă a diencefalului la reacţiile emoţionale. Există o stimulare a apetitului şi prin evocare mintală.

Distrugerea nucleului ventro-median (NVM) provoacă (la şobolani, pisică ş.a.) hiperfagie şi *obezitate hipotalamică* iar distrucţia centrului foamei provoacă *caşexie* (Hetherington şi Ranson, 1939). Obezitatea hipotalamică obţinută prin distrugerea NVM se produce prin creşterea aportului alimentar şi prin modificări metabolice ce determină depozitarea lipidelor. Rolul modificărilor metabolice rezultă din faptul că obezitatea hipotalamică prin lezarea NVM poate fi obţinută şi printr-un regim alimentar controlat, fără creşterea caloriilor ingerate. Modificările metabolice calitative sînt produse printr-o hipersecreţie insulinică în urma creşterii tonusului vagal, cum rezultă din hiperplazia insulelor Langerhans (Han, You şi Chow, 1970). Secţionarea vagală înlătură efectul hiperponderal produs de insulină (Powley şi Opsahl, 1974).

Hipersecreţia insulinică produsă pe cale vagală creşte consumul tisular periferic de glucoză şi în citoplasmă are loc o sinteză excesivă de lipide pe calea malonilcoenzimei A, cu ajutorul $NADPH_2$ furnizat de bucla metabolică pentozofosforică. Pe acest efect metabolic se bazează administrarea terapeutică de doze mici şi repetate de insulină pentru a obţine un efect hiperponderal. Un asemenea efect al insulinei poate fi reprodus şi experimental, ca la şobolan sau pisică (Rowland, 1981, ş.a.).

Animalele cu NVM distrus se alimentează mai rar (Miller şi colab., 1950), devenind mai leneşe. Inclusiv la oameni, alimentarea mai rară cu aceeaşi cantitate are efect hiperponderal.

În conexiune cu alţi centri encefalici, centrul alimentar hipotalamic are rolul de a regla aportul hranei în funcţie de starea metabolică a organismului, stabilind un raport între cheltuiala şi aportul de energie. Aportul alimentar este crescut, de exemplu, corespunzător cu caloriile cheltuite prin efectuarea unui efort fizic.

Un rol reglator în alimentare îl are *temperatura corporală*. Pofta de mîncare scade în febră şi creşte în hipotermie, în relaţie cu necesitatea unei termogeneze mai mari. Un semnal de încetare a alimentării poate fi astfel şi creşterea temperaturii corpului prin acţiunea dinamică specifică a alimentelor, în special a proteinelor.

Există instinctiv o preferinţă calitativă, un „apetit" (Cannon) pentru elementele carenţiale. Şobolanii adrenalectomizaţi ce pierd mult sodiu au un apetit crescut pentru sare (Richter, 1942). Această relaţie între necesitate şi preferinţă este însă mai estompată în privinţa altor componente, ca de exemplu, a vitaminelor. Instinctul alimentar este derutat de obişnuinţă. Selecţionarea calitativă a alimentelor are loc prin participarea nucleului amigdalei din sistemul limbic. Prin distrugerea lui ingestia alimentelor devine neselectivă, fiind ingerată chiar hrană alterată şi rău mirositoare. Apare o „orbire" psihică în alegerea hranei. Sistemul limbic este interesat în aportul alimentar şi prin cortexul limbic (girusul cingulat, hipocamp, zona corticala, infraorbitală), stimularea unor arii din aceste zone influenţînd pozitiv sau negativ aportul hranei şi bilanţul ponderal.

Un rol în alimentaţie îl au şi alte formaţiuni encefalice. Neocortexul cerebral participă prin reflexele condiţionate care înmagazinează experienţa individuală şi creează un apetit, o poftă selectivă pentru diferite alimente. Cei mai importanţi stimuli condiţionaţi sînt de natură olfactivă, dată fiind participarea importantă a diencefalului la reacţiile emoţionale. Există o stimulare a apetitului şi prin evocare mintală.

Aportul alimentar este reglementat atît prin stimuli reflecși ce apar din diferite zone senzoriale din organism cît și de compoziția sîngelui care scaldă centrul alimentar.

Centrii alimentari sînt influiențați de impulsuri periferice tensioreceptive din tractul digestiv. În acest sens, s-a discutat mult importanța *contracțiilor periodice de foame* ale stomacului (Cannon) care contribuie însă în măsură mai mică decît s-a crezut inițial. Foamea persistă și la gastrectomizați. Distensia gastrică inhibă foamea prin stimularea centrului sațietății (Shore și colab., 1952), ca și staza gastrică. Există și alte zone periferice din tractul digestiv care influențează alimentarea.

Centrul alimentar este conectat ascendent cu zonele corticale motorii interesate în căutarea hranei și determină comportamentul motor alimentar (Anan și Dua, 1955).

Impulsurile nervoase provenite din zonele ce aferentează formațiunile din encefal interesate în reactivitatea alimentară acționează prin intermediul unor *neuromediatori*. Au fost inițial descrise mediații prin intermediul acetilcolinei, dopaminei, noradrenalinei, adrenalinei și serotoninei. În ultimul timp s-au descris în această calitate o serie de alte substanțe, ce s-au dovedit în general a avea o deosebită importanță în transmiterea impulsului nervos, *neuromediatorii peptidergici*. Neuromediatorii pot stimula sau inhiba foamea. Alături de dopamină sau noradrenalină, stimulatori ai foamei sînt și enkefalinele și endorfinele. Inhibitori sînt, alături de adrenalină și serotonină, neuromediatorii peptidergici ca hormonul de eliberare a corticotropinei (CRH), a tiropropinei (TRH), ce au fost la început cunoscuți doar în calitate de hormoni hipotalamici, colecistokinina (CCK) (Moran și colab., 1982), descoperită inițial ca hormon digestiv, bombezina, unele prostaglandine ș.a. CCK și bombezina sînt produse și în țesuturile tumorale maligne, putînd explica *anorexia din cancer*. Un stimulator alimentar este acidul gamma-aminobutiric (GABA), prin efectul lui de a inhiba secreția de serotonină. Este încă greu să se precizeze în ce calitate intervin unii din acești inhibitori, ca hormoni, acționînd de la distanță, ca neuromediatori, cu acțiune locală la nivelul formațiunilor din encefal interesate în aportul alimentar sau în ambele calități Pentru acțiunea substanțelor provenite pe cale sanguină apare și problema permeabilității barierei hemato-encefalice.

Aceleași substanțe pot avea efecte mai complexe. Endorfina, de exemplu, care stimulează foamea, blochează în același timp aferențele senzoriale de durere, ceea ce explică dominația motivației alimentare asupra celei de apărare, deoarece estompează, de exemplu, durerea produsă la carnivore prin procurarea hranei.

Aportul alimentar este reglementat de *compoziția plasmei* sanguine, de concentrația plasmatică a substanțelor nutritive. Componenți ai sîngelui au efect direct pe centrii foamei și sațietății și pot acționa și reflex, prin intermediul unor chemoreceptori periferici, mai puțin cunoscuți.

Printre factorii umorali, un rol principal îl are *glicemia*. Hiperglicemia este însoțită de inhibarea reactivității alimentare, hipoglicemia, de stimularea ei. Centrul alimentar este astfel un *glicostat hipotalamic*, un programator al orarului zilnic de alimentare.

Un semnal al foamei este și scăderea concentrației de *aminoacizi plasmatici*. Aceasta are loc prin carențe alimentare, malabsorbție sau printr-un proces crescut de sinteză proteică, ca în timpul creșterii.

Acumularea depozitelor de *lipide* este însoțită de eliberarea unor metaboliți, în special de acizi grași liberi (AGL), care inhibă aportul alimentar excesiv și depunerea de lipide. Există astfel și un *lipostat*, ce asigură stabilitatea ponderală. Acest mecanism ar putea fi explicat și indirect, prin interferarea dintre metabolismul intermediar lipidic și cel al hidraților de carbon. Apetitul poate fi uneori păstrat sau chiar crescut în pofida unui nivel crescut de AGL, ca după stimulare simpatică.

Obezitatea și emacierea clinică. Afectarea centrului alimentar poate fi cauza unei stări de obezitate sau emaciere. S-a arătat că lezarea NVM în experiment este urmată de obezitate. Obezitatea hipotalamică nu are însă decît rareori un corespondent clinic, afectarea centrilor alimentari din hipotalamus putînd fi doar unul din multiplele motive ale obezității. Pot contribui și alți centri nervoși ca și dereglările endocrine. Obezitatea este produsă mai frecvent de hiperinsulinism. O obezitate endocrină mai cunoscută este sindromul adipesogenital (sindrom Fröhlich), produs prin leziuni hipotalamice care scad secreția de hormoni gonadotropi și afectează concomitent și centrii alimentari. O depozitare excesivă de lipide și o distribuție topografică a lor caracteristică survine și în boala Cushing, produsă de o hipersecreție corticoadrenală. Obezitatea poate avea și cauze psihice, o poftă de mîncare crescută, de exemplu, fiind o formă de sublimare în stările de frustrare. Cîteodată este produsă de emoții neplăcute puternice. Obezitatea poate apărea în urma unei obișnuințe de alimentare excesivă, de mese prea încărcate, de supraalimentarea copiilor printr-o concepție greșită, care cresc punctul de referință al echilibrului ponderal.

La polul opus al obezității se plasează *cașexia*, ce poate fi produsă experimental prin lezarea centrului foamei. Clinic poate fi datorată unor leziuni hipotalamice și glandulare, ca în boala Simmond, ce apare prin afectarea adenohipofizei, dependentă de hipotalamus, dat fiind rolul lui de a secreta hormoni reglatori ai secreției adenohipofizare.

Foamea stimulează reacții reflexe de anticipare a procesului de digestie pe care îl pregătește. Comportamentul motor determinat de foame se leagă direct de digestie, prin prehensiunea hranei cu masticația. Acestea sînt și primele acte de digestie. După ingestie activitatea motorie și cea psiho-intelectuală este ponderată printr-o balanță ce se înclină spre o activare a sistemului nervos vegetativ, care asigură prelucrarea hranei în tractul digestiv. Masa de sînge circulant este îndreptată spre teritoriul tractului digestiv, sediu al procesului de digestie.

SETEA

Setea este senzația produsă de deshidratare. Împreună cu secreția de HAD, de aldosteron și de factorii natriuretici atriali asigură echilibrul hidrosalin. Atît setea cît și secreția de HAD sînt stimulate de osmoreceptorii hipotalamici. Setea și apetitul de sare sînt sincron stimulate sau inhibate de formațiuni periventriculare, ca organul subfornical și subcomisural. În stimularea lor un rol important a fost atribuit angiotensinei II (Ang II), formată local sau circulantă, ultima cale fiind posibilă deoarece la aceste niveluri bariera hemato-encefalică lipsește. Ang II stimulează concomitent și secreția hipotalamică de vasopresină din nucleul supraoptic și paraventricular, fiind astfel realizată, alături de o ingestie crescută de apă și o hipodiureză, efecte

de hidratare convergente. Asupra aceloraşi formaţiuni acţionează şi factorii natriuretici circulanţi sau secretaţi local. Aceştia au efect inhibitor asupra aportului hidrosalin, care, împreună cu hiperdiureza şi hipernatriureza pe care o provoacă, deshidratează organismul.

La senzaţia de sete, ca şi la secreţia de HAD contribuie şi osmoreceptorii periferici şi centrali sau impulsuri din cavitatea orală, prin efectul produs de uscăciunea gurii. Administrarea fictivă de lichide, ingerarea şi recoltarea ei printr-o fistulă esofagiană, potoleşte setea pentru un interval de 10—15 minute.

Clătitul gurii cu lichide este o metodă folosită în sport, deoarece înlătură temporar senzaţia de sete. Această cale de potolire a setei evită creşterea masei de sînge circulant fără însă să crească capacitatea de transport al oxigenului şi diluarea concentraţiei hormonilor cu efect energizant, consecinţe inoportune pentru o performanţă fizică optimă.

Mecanismul reflex prin care setea este satisfăcută deja prin stimularea receptorilor orali semnalizează din timp oprirea aportului hidric şi se previne astfel hiperhidratarea şi perturbarea echilibrului osmotic.

Setea este relatată şi la alimentare. Dilatarea stomacului o inhibă. Pe de altă parte hipertermia în general (Andersson şi Larson, 1961; Hamilton, 1962), inclusiv cea produsă de acţiunea dinamică specifică a alimentelor, inhibă aportul alimentar dar stimulează setea.

Setea şi, consecutiv, aportul hidric creşte prin lezarea nucleului supraoptic, datorită hiperdiurezei produse de secreţia deficitară de ADH şi de creşterea consecutivă a presiunii osmotice. Pe plan clinic secreţia deficitară de ADH se manifestă ca diabet insipid.

DIGESTIA ÎN CAVITATEA BUCALĂ

SECREŢIA SALIVARĂ

Alimentele sînt transformate în bol alimentar prin masticaţie şi salivaţie. Saliva conţine amilaza salivară (ptialină), care desface amidonul în maltoză intervenind astfel într-un prim proces de digestie chimică. Saliva are şi alte roluri digestive, ca de pregătire a bolului, de a ajuta deglutiţia prin acţiunea ei lubrefiantă ş.a.

Structura glandelor salivare. Saliva este secretată de trei perechi de glande mari *parotide*, *submaxilare* (submandibulare) şi *sublinguale* ce-şi varsă produsul în cavitatea bucală prin canalul Stenon, Wharton şi, respectiv, prin canalele multiple Rivinus ca şi, în cantitate mică, de celulele *dispersate* în mucoasa orală, mai abundente în zona palatină şi labială.

O glandă salivară este formată din acini glandulari şi din ducte: intercalat, striat (secretator) şi excretor (fig. 4.2).

Acinul glandular este format din *celule acinare*, în formă de piramidă, cu polul aplical orientat spre lumenul acinar. Celulele acinare sînt de două feluri: *seroase* şi *mucoase*. Glandele parotide conţin exclusiv celulele serose. Cele submandibulare conţin celule mucoase şi seroase, care se pot afla în acini separaţi sau în acelaşi acin. Cînd în acelaşi acin se află şi celule seroase ele sînt situate

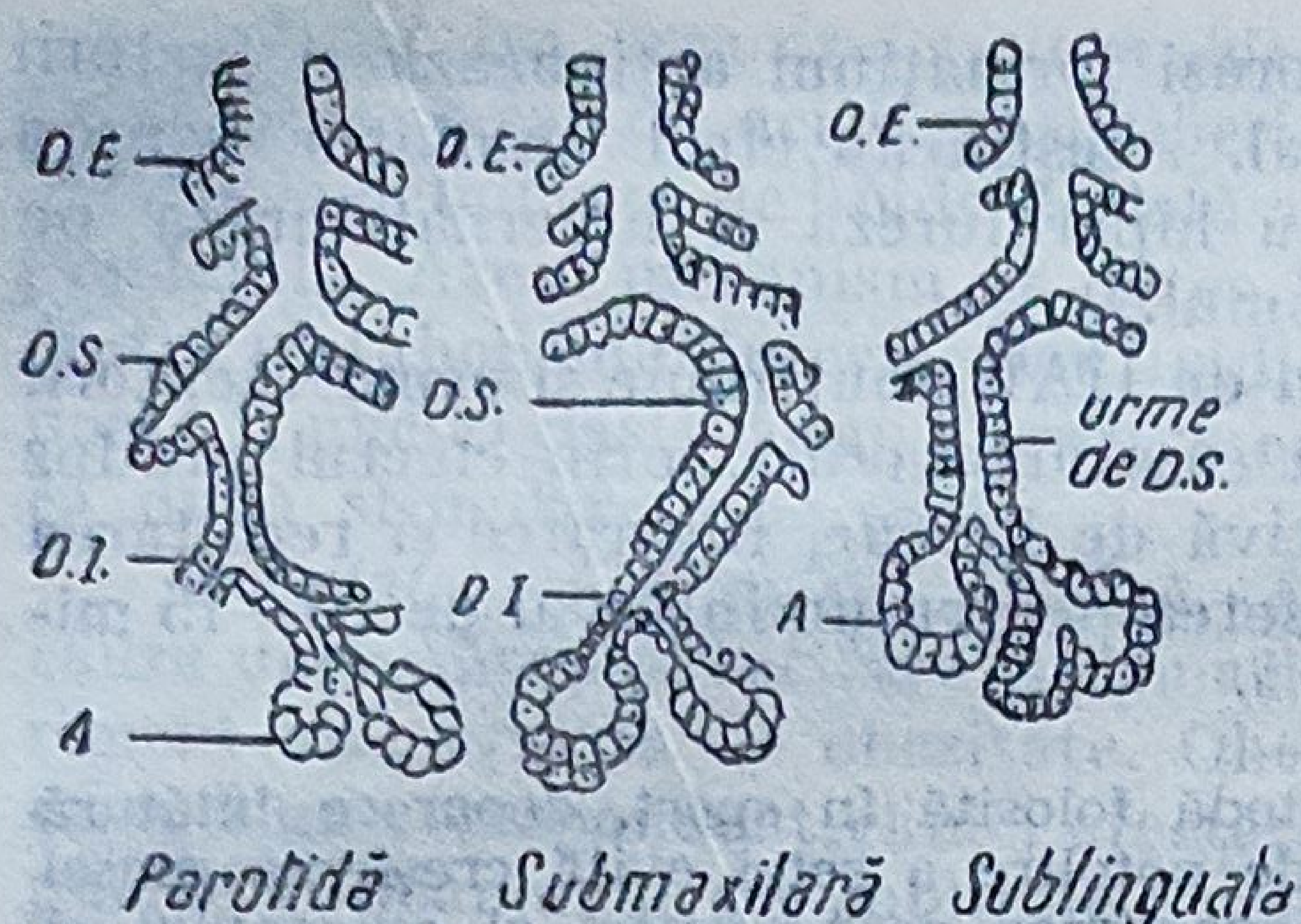


Fig. 4.2 — Ductele (D) glandelor salivare: DI — duct intercalat; DE — excretor; DS — duct striat; A — acin (Jerkins).

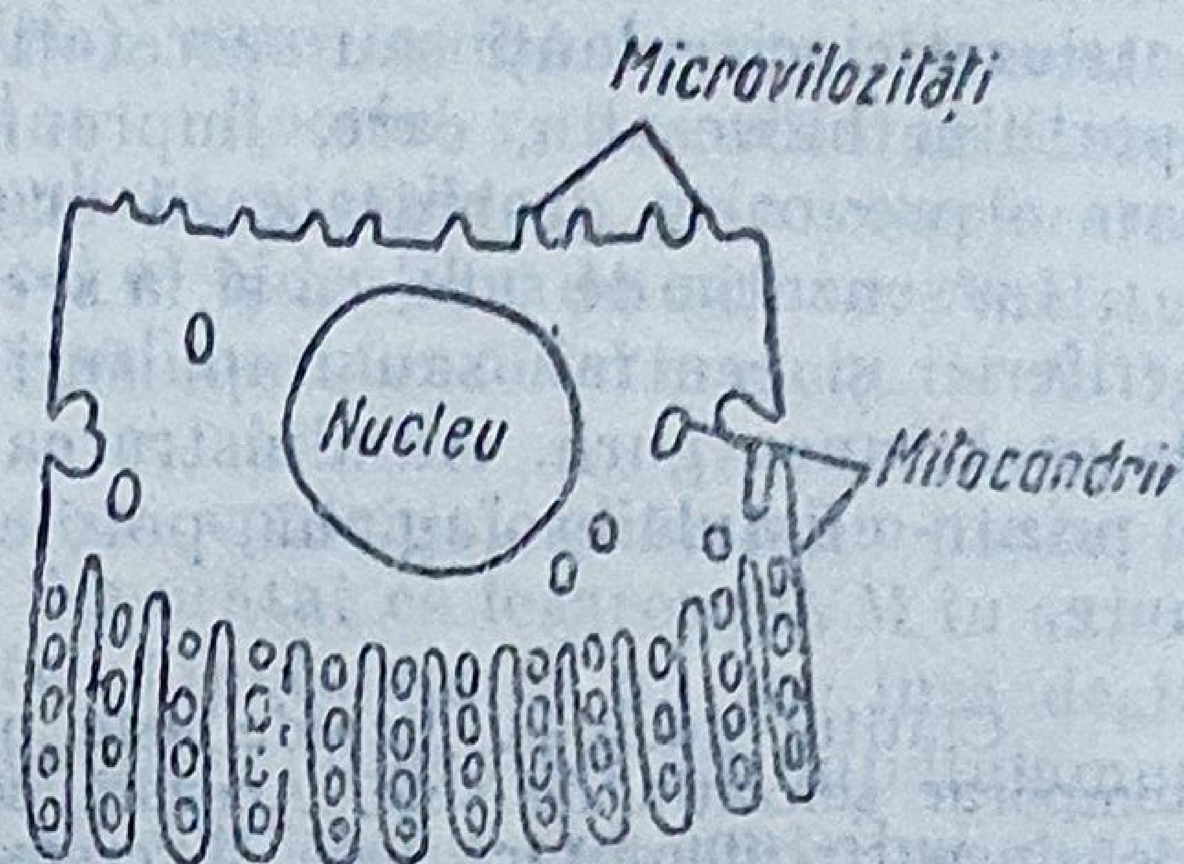


Fig. 4.3 — Microvilozităţi (pol apical) şi mitocondrii caracteristice unei celule epiteliale din porţiunea striată a canalelor salivare (după Sjörstrand şi colab.).

periferic, fiind denumite semilunele Gianuzii. Glandele sublinguale sînt formate din celule mucoase.

Această împărţire nu este însă riguroasă. Şi celulele seroase conţin mucus (denumit şi glicoproteine, mucopolizaharide, mucină, mucoproteine, polizaharide, printr-o nomenclatură încă nestabilizată), neexistînd practic celule seroase pure. Cele mucoase conţin glicoproteine neutre colorabile cu PAS (Periodic-Acid-Schiff) (Mc Manus, 1946) şi acide (colorabile cu albastru Alcian AB). Şi glandele parotide pot fi colorate cu PAS (Leblond, 1950). Celulele mucoase se colorează însă mai intens cu PAS şi cu AB decît cele seroase. O clasificare mai corespunzătoare ar putea fi bazată pe criterii mai complexe, histochimice, biochimice şi morfologice (Pinkstaff şi colab., 1981).

O celulă acinară seroasă sau mucoasă prezintă o structură tipică de celulă excretoare, ce îşi varsă produsul în lumenul acinar prin *exocitoză*.

Organizarea acinară a glandei salivare este asemănătoare cu cea a pancreasului exocrin.

Polul apical al celulelor acinare, îndreptat spre lumenul acinar, se continuă cu trei *segmente* ale ductelor, intercalat, striat şi excretor. Cele *intercalat* şi *excretor* sînt formate din epiteliu cuboid, cel *striat* (secretor) din epiteliu cu celulele cuboide înalte, cu microvilozităţi în membrana apicală şi striaţii, datorită mitocondriilor aşezate perpendicular pe membrana bazală (fig. 4.3). Segmentul striat este cel mai important, deoarece participă la formarea salivei (Merkel, 1883).

Structura celulelor striate este asemănătoare cu a celei din tubul proximal al nefronului şi cu a celulelor columnare din mucoasa intestinului.

Rolul activ al ductului striat rezultă din prezenţa microvilozităţilor şi a mitocondriilor, ca şi din faptul că absenţa lui sau prezenţa unor rare şi dispersate celule striate în glandele sublinguale corespunde cu secreţia unei salive izoosmotice ca cea acinară, deoarece nu este modificată în ducte.

Ductele striate participă la formarea salivei prin realizarea unui gradient de concentraţie ionică şi electrolitică între citoplasmă, pat vascular şi salivă.

Saliva este astfel produsul a trei tipuri de celule : seroase, mucoase şi striate, variat reprezentate în cele trei glande salivare.

Acinii glandulari împreună cu ductele salivare formează *salivonul* unitate funcţională a glandelor salivare, tot astfel cum nefronul este pentru rinichi.

În glandele salivare se află şi celulele *mioepiteliale*, atît la nivel acinar, cu un aspect stelat, cît şi la nivel tubular, cu aspect plat. Contracţia lor intervine în eliminarea conţinutului acinar şi tubular. Se contractă sau se relaxează sub impulsul nervos şi umoral. Elemente miofibrilare există şi în citoplasma celulelor acinare.

Vascularizaţia. Vasele glandelor salivare provin din ramuri ale carotidei externe. Capilarele au un endoteliu subţire. *Presiunea sîngelui în capilare este mare*, aspect ce favorizează formarea salivei. La nivelul ductelor striate vascularizaţia este mai bogată, corespunzător cu un proces de reabsorbţie şi secreţie. Se presupune că vascularizaţia *salivonului* este în contracurent. Există două capilarizări, una la nivel acinar şi una la nivel tubular.

REFLEXUL SALIVAR

Secreţia salivei este stimulată pe cale reflexă. Ea poate fi influenţată de factori umorali, în special de hormonii ce intervin în echilibrarea hidro-electrolitică, ce au însă o acţiune corectoare. Reflexul salivar, ca oricare alt reflex, este format din cîmp receptor, căi aferente, centri nervoşi, căi eferente şi organ efector.

Cîmpul receptor este format din *mugurii gustativi* din cavitatea bucală şi faringiană a căror stimulare conferă alimentelor gust, din *mecano-receptorii* stimulaţi prin masticaţie, din *receptorii nespecifici mecanici*, de *contact* şi *presiune*, ca şi din *receptorii* de *temperatură* şi *durere*. Saliva poate fi stimulată de receptori situaţi în alte zone ale tractului digestiv, ca şi receptori aparent fără legătură cu procesele digestive, în special cei de durere.

Căile aferente. Excitaţiile gustative din cele *două treimi anterioare* ale limbii sînt transmise prin fibre senzoriale din coarda timpanului, ramură a facialului, printr-o scurtă cale comună cu lingualul (nervul cordo-lingual), prin nervul intermediar Wrisberg (VII-bis), la centrul salivar superior din nucleul senzorial al facialului situat în tractul solitar. Somele acestor fibre senzoriale se află în ganglionul geniculat.

Impulsurile din centrul salivar sînt transmise şi ascendent, prin lemniscul medial, la cea de a doua staţie de releu, situată în talamus, în nucleul arcuat (ventromedial posterior). Neuronii terţiari transmit de la acest nivel impulsuri la cortexul senzorial al gustului, situat la piciorul circumvoluţiunii parietale postcentrale, la unirea cortexului rolandic cu insula, între proiecţia masticaţiei şi a tractului gastro-intestinal, aşa cum rezultă din senzaţiile gustative produse ocazional de stimularea acestei zone.

Stimulii gustativi din *treimea posterioară* a limbii sînt transmişi prin ramurile senzoriale ale glosofaringianului, prelungiri ale somelor neuronale situate în ganglionul pietros la nucleul salivar inferior. Căi ascendente cu releu talamic proiectează senzaţii specifice spre cortexul senzorial.

Din mucoasa laringiană şi faringiană sînt transmise prin vag impulsuri gustative fruste, primitive, nediscriminative. Tot prin vag sînt transmise impulsuri salivare negustative din alte zone digestive.

Impulsurile negustative de contact, presiune şi durere din cavitatea bucală, capabile să producă reacţii salivare în submaxilare şi sublinguale

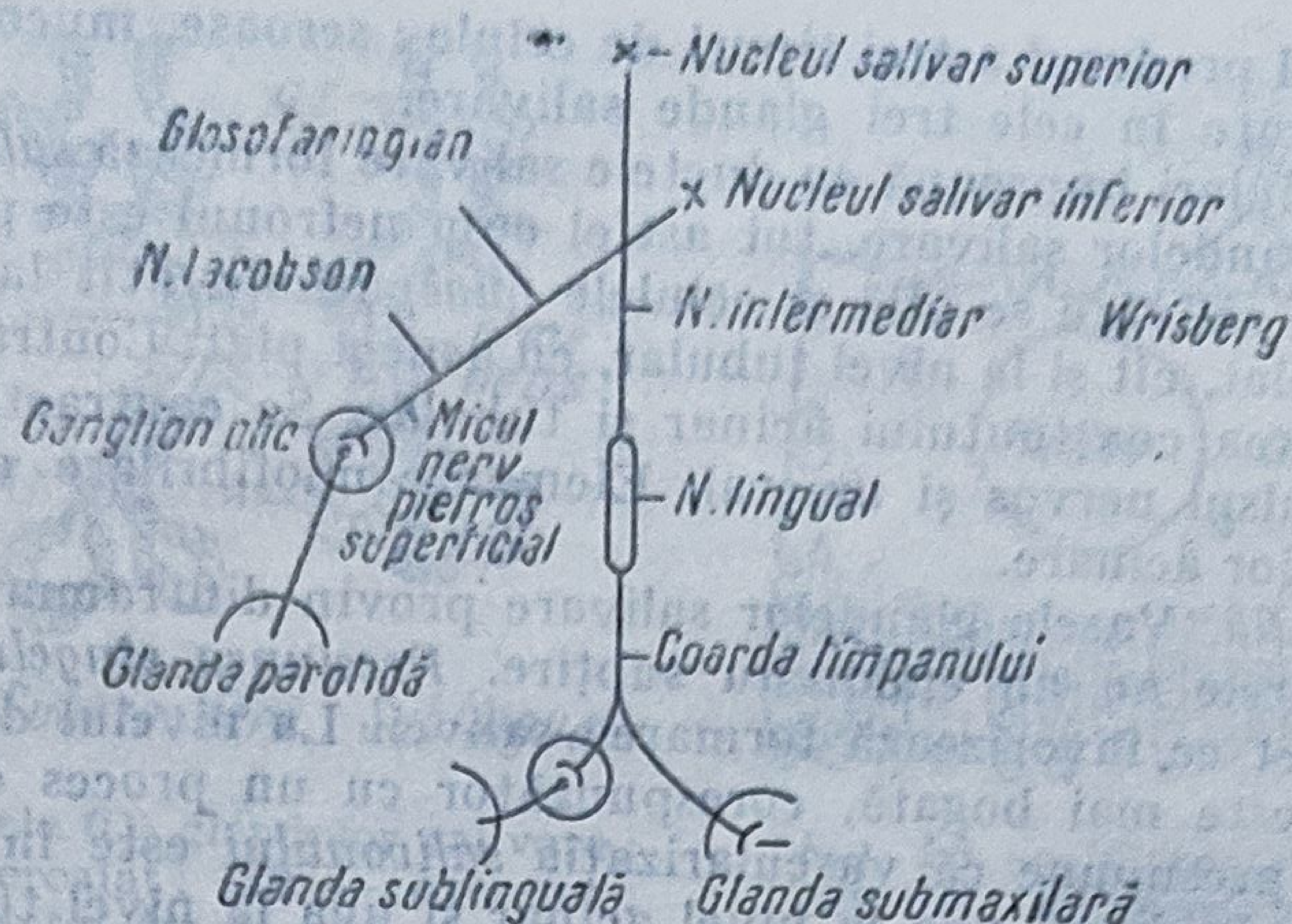


Fig. 4.4 — Schiță a căilor eferente parasimpatice.

în special, sînt transmise prin lingual, ramură a trigemenului cu corpul neuronal în ganglionul Gasser.

Lingualul transmite aferențe mecanice pentru secreția glandelor submaxilare și sublinguale dintr-o zonă receptoare ce cuprinde în primul rînd porțiunea anterioară a limbii, dar și alte zone, ca buzele sau articulația temporo-mandibulară. Probabil că salivația produsă de stimularea mecanică prin masticație se produce pe această cale.

Inervația eferentă. Glandele salivare primesc o inervație vegetativă parasimpatică (fig. 4.4) cu origine în centrii salivari, și una simpatică, de origine toracală. Prima este mult mai importantă, prin abundența răspunsului secretor pe care o produce.

Inervația parasimpatică. Glandele *submandibulare* și *sublinguale* primesc eferențe parasimpatice din *nucleul salivar superior* din protuberanță, prin nervul intermediar Wrisberg (VII-bis). Fibrele secretorii străbat ganglionul geniculat și se unesc cu fibrele aferente linguale, formînd nervul cordo-lingual. Părăsesc acest traseu prin coarda timpanului, care ajunge la glanda submandibulară, unde fibrele lui fac sinapsă cu somele celui de al doilea neuron periferic, dispersate în hilul glandular. În glandele sublinguale sinapsa cu cel de al doilea neuron are loc într-un ganglion din vecinătatea glandei, ganglionul submaxilar sau Langley, de unde fibrele postsinaptice se îndreaptă în intimitatea țesutului glandular.

Glandele *parotide* primesc fibre parasimpatice din nucleul *salivar inferior* bulbar, de unde pleacă fibre vegetative eferente prin glosofaringian, ce străbat apoi nervul Jacobson și micul nerv pietros superficial, ajungînd la ganglionul otic, situat în vecinătatea glandei, format din somele neuronale ale celui de al doilea neuron periferic. Acesta trimite impulsuri în intimitatea glandei prin nervul auriculotemporal. Pe același traseu ajung fibre secretorii și de altă proveniență. La cei doi centri parvin impulsuri din zone receptoare diferite. Ei au conexiuni cu alte zone din SNC. La un anumit stimul nu toate glandele răspund egal.

Inervația simpatică. Simpaticul este secretor pentru glandele salivare. El provine din segmentele medulare T_{1-2}, de unde, prin ramurile comunicante

albe, fibrele ajung la ganglionul cervical superior, unde fac sinapsă cu al doilea neuron periferic, apoi se îndreaptă pe traiectul carotidei externe și al ramurilor ei la țesutul glandular.

Inervația celulelor mioepiteliale. Celulele mioepiteliale sînt contractate de simpatic și de parasimpatic. Contracțiile lor elimină saliva deja formată în acini și ductele salivare. Produc un flux salivar ce urmează imediat după stimulare.

Centrul nervos al reflexului salivar. Centrul reflexului salivar este situat într-o porțiune din formațiunea reticulată cuprinsă în jumătatea rostrală a bulbului și în porțiunea caudală a protuberanței.

Influențe encefalice asupra secreției salivare.

Influențe corticale. Există influențe corticale specifice legate de *rolul digestiv* al glandelor salivare. Secreția salivară poate fi provocată prin stimularea electrică a unor zone corticale învecinate cu proiecțiile gustative și olfactive, ca și cu cele de proiecție ale impulsurilor tactile din regiunea orală. Asemenea efecte au fost consemnate la om cu ocazia unor investigații chirurgicale, alături de reacții motorii cu caracter de masticație și deglutiție (Penfield și Rasmussen, 1950).

Cea mai evidentă argumentație pentru existența influențelor corticale asupra secreției salivare este oferită de ușurința cu care se formează *reflexe condiționale salivare.* Salivația este susceptibilă de a fi declanșată de anumiți stimuli inițiali fără legătură cu ea și care capătă o semnificație prin asocierea cu stimuli necondiționați. Se formează astfel reflexe condiționate salivare. La stimuli în relație cu alimentația reflexele condiționate se stabilesc rapid. Aceste reflexe condiționate se numesc naturale, avînd în vedere predispoziția ereditară pentru fixarea lor. Pe măsură ce experiența individului în legătură cu alimentația se îmbogățește, numărul stimulilor condiționați alimentari crește. În somn salivația dispare sau scade prin dispariția stimulilor orali și prin deconectarea de mediu.

Salivația este influențată de diferite dereglări psihice. Este scăzută la maniaci depresivi și crescută la schizofrenici.

Influențe subcorticale. Salivația se produce prin stimularea unor zone *hipotalamice* sau *limbice* în legătură cu stimuli relatați sau nu la alimentație. Salivația poate fi influențată de impulsuri, de exemplu, din amigdală sau din centrul sațietății, din nucleul ventro-medial hipotalamic.

Există și reacții salivare cu altă semnificație biologică decît alimentară. Salivația participă la *termoreglare*, intervenind în termoliză la animalele care nu transpiră (cîini, șobolani etc.). În acest caz este stimulată de excitații cu origine în *centrul termic* situat în hipotalamusul anterior. Acestea iau o cale colinergică, ca și alte impulsuri ce intervin în termoliză (pentru transpirație, vasodilatație periferică ș.a.).

Salivația poate fi produsă în contextul unor *reacții emoționale.* Furia, de exemplu, este însoțită de hipersalivație, ce apare concomitent și cu o transpirație a suprafețelor palmare și plantare. Aceste impulsuri pornesc din creierul emoțional (sistem limbic + hipotalamus). Calea efectoare ar putea fi, ca și pentru sudorația emoțională, simpatică și nu parasimpatică.

ACTIVAREA GLANDELOR SALIVARE

Activarea parasimpatică. Calea efectoare principală a glandelor salivare este parasimpatică. Celulele acinare seroase și mucoase sînt bogat inervate, fiecare fiind asigurată cu 5 — 8 terminațiuni parasimpatice. Mediatorul chimic al parasimpaticului periferic și la acest nivel tisular este *acetilcolina* (Ach). Efectul stimulator al Ach se exercită prin influx de ioni de calciu.

Secreția produsă de Ach este blocată de *atropină*, ceea ce explică și senzația de uscăciune în gură după administrarea ei în scop terapeutic. Acționează prin receptori muscarinici. *Ezerina* inactivează colinesteraza și, ca atare potențează efectul sialo-stimulator al excitării parasimpaticului. Pilocarpina în general substanță parasimpatomimetică stimulează și secreția salivară. Ea are însă și efecte calitative asemănătoare cu ale simpaticului. Crește, de exemplu, concentrația amilazei.

Activarea simpatică. Imediat după stimularea simpaticului apare un efect stimulator, datorat contracției celulelor mioepiteliale și nu acțiunii pe țesutul glandular. Ulterior, apare și un efect stimulator pe glandele salivare, mediat de noradrenalină și adrenalină prin intermediul alfa$_1$ receptorilor. Adrenalina are un efect stimulator puternic. Catecolaminele produc depolarizarea celulelor acinare ca și stimularea colinergică. Glandele submandibulare sînt mai bogate în inervație adrenergică. După eliberare la terminațiunile axonale, o parte din noradrenalină este metabolizată, o parte preluată de fluxul sanguin și o parte recaptată la terminațiunea neuronală, printr-un sistem activ de pompă. Aceasta intră în compartimentul axonal de noradrenalină, alături de cea nou sintetizată. Secreția salivară este stimulată și de substanța P, în calitate de neuromediator, ce acționează pe receptori colinergici, avînd deci și efect asemănător.

FORMAREA SALIVEI

Saliva se formează prin secreție acinară și absorbție și secreție tubulară, procese întrucîtva asemănătoare cu cele de la nivelul nefronului în formarea urinei. Raportată la gram de țesut glandular, cantitatea de secreție salivară este cea mai mare din toate secrețiile digestive.

Saliva se formează activ și pasiv, cu participarea acinilor și porțiunii tubulare striate. Prezența proceselor active rezultă din posibilitatea de a se forma și în pofida unui gradient de presiune, ca și din consumul mare de oxigen (Nohrtup, 1935).

Saliva acinară. Acinii glandulari elimină o *salivă primară* ce rezultă dintr-un transfer plasmatic prin membrana bazală și laterală și eliminare de salivă prin polul apical. Formarea salivei primare este stimulată prin receptori membranali ce antrenează modificări citoplasmatice electrolitice și de sinteză proteică. Saliva primară este izotonă. Compoziția ei ionică este ulterior modificată în ductele salivare, în special în ductul striat, rezultînd saliva *finală*. Aceasta este *hipotonă*, cu excepția celei sublinguale care este izotonă.

Excitația receptorilor colinergici și a celor alfa-adrenergici produce depolarizarea membranei (de la minus 30—40 mV în repaus la minus 10—20 mV), prin influx de ioni de sodiu. Concomitent are loc un eflux de ioni de potasiu.

prin canale ionice. Prin depolarizare, calciul este introdus în celulă. Intervine astfel în cuplajul excitaţie-secreţie, ca şi în alte ţesuturi. Această cale comună de acţiune a receptorilor colinergici şi alfa-adrenergici explică şi modificările asemănătoare pe potenţialele de acţiune produse prin stimularea parasimpatică şi simpatică (Gallacher şi Petersen, 1980).

În *repaus* polarizarea membranei este asigurată de o ATP-ază Na/K, inhibată de ouabaină, situată în membrana bazo-laterală a celulei acinare.

Cantitatea secreţiei de salivă este influenţată, cum se susţine mai nou (revenindu-se sub un anume aspect la o veche teorie a filtrării) (Ludwig), de presiunea sîngelui din capilarele acinare (Suddic şi colab., 1980). În general, aceasta este mai mare. Poate fi şi mai mică dar în ambele situaţii presiunea de secreţie şi fluxul salivar depinde de presiunea sîngelui.

Secreţia amilazei. Amilaza salivară este sintetizată, stocată şi apoi eliminată prin exocitoză. Secreţia ei este stimulată prin AMPc, de sistemul simpatic, prin noradrenalină şi adrenalină, prin beta-receptori, şi mai puţin de cel parasimpatic. Amilaza salivară este secretată de celulele seroase din parotide şi de cele seroase similare din submandibulare. Secreţia de amilază este stimulată prin intermediul impulsurilor gustative, adică de *substanţele sapide*.

Secreţia de mucus este produsă de parasimpatic. Glicoproteinele sînt secretate cu predilecţie de celulele mucoase din glandele submandibulare (submaxilare) şi sublinguale. Celulele mucoase din glandele sublinguale, unde sînt mai abundente, primesc o inervaţie parasimpatică mai bogată decît inervaţia simpatică. Celulele mucoase nu răspund la stimularea simpatică.

Rolul ductelor salivare. Diferenţa dintre concentraţia ionică a salivei acinare şi definitive este realizată de ductele salivare. Componenţii salivei acinare se comportă în ducte în mod diferit. Pentru a explica felul în care acinul şi ductele participă la formarea salivei s-a propus o schemă a *„salivonului"* cu o dublă capilarizare, la nivelul ductului şi acinului. În saliva acinară sodiul şi potasiul se află în concentraţie egală cu cea din plasmă. Pe măsură ce înaintează în duct *sodiul se reabsoarbe*, fiind însoţit de clor, şi *potasiul se secretă* (fig. 4.5). Reabsorbţia de sodiu şi eliminarea de potasiu este

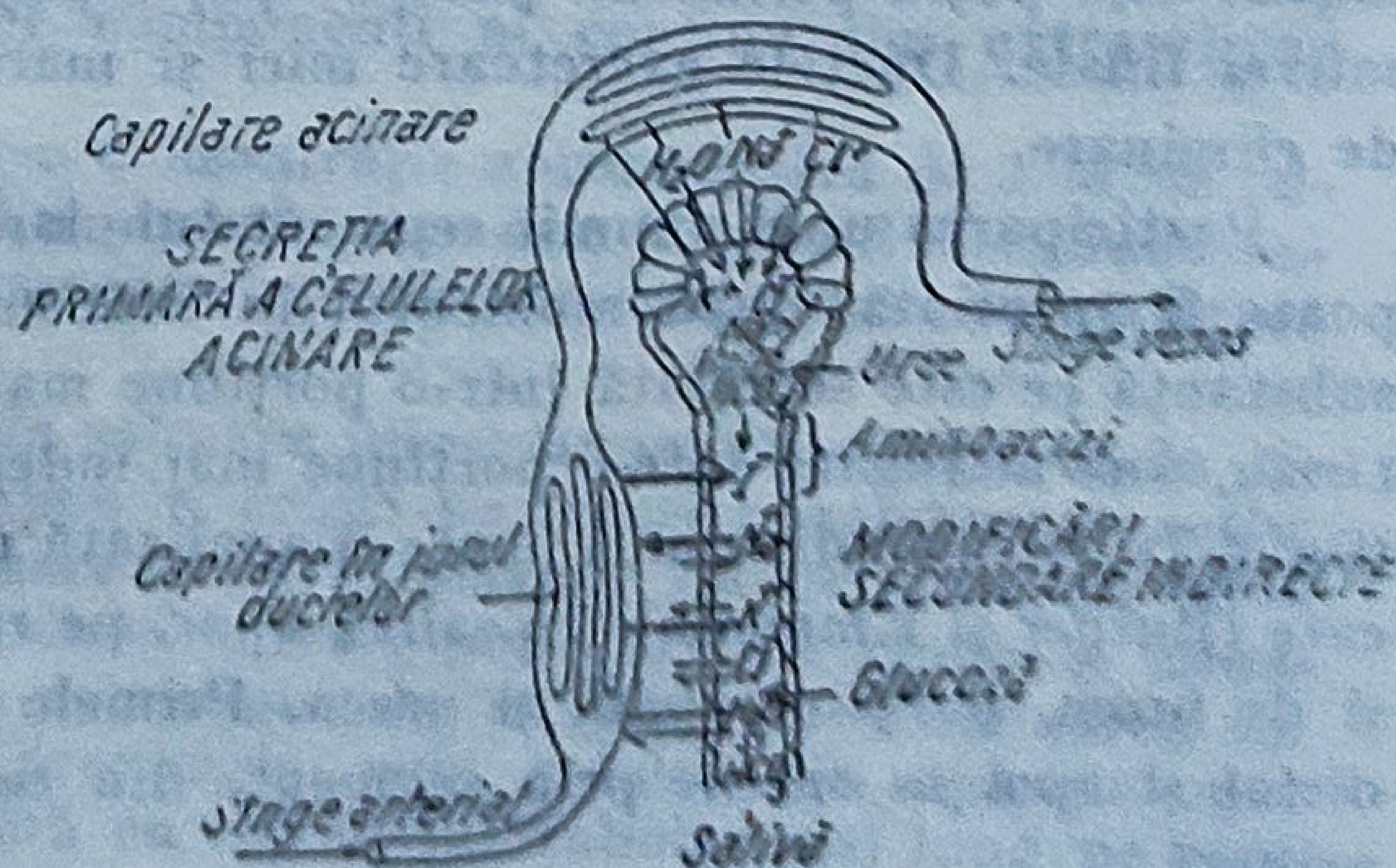


Fig. 4.5 — Schemă a salivonului care explică rolul diferenţiat al acinului şi ductului salivar în glandele parotide (Davenport, 1971).

prin canale ionice. Prin depolarizare, calciul este introdus în celulă. Intervine astfel în cuplajul excitație-secreție, ca și în alte țesuturi. Această cale comună de acțiune a receptorilor colinergici și alfa-adrenergici explică și modificările asemănătoare pe potențialele de acțiune produse prin stimularea parasimpatică și simpatică (Gallacher și Petersen, 1980).

În *repaus* polarizarea membranei este asigurată de o ATP-ază Na/K, inhibată de ouabaină, situată în membrana bazo-laterală a celulei acinare.

Cantitatea secreției de salivă este influențată, cum se susține mai nou (revenindu-se sub un anume aspect la o veche teorie a filtrării) (Ludwig), de presiunea sîngelui din capilarele acinare (Suddic și colab., 1980). În general, aceasta este mai mare. Poate fi și mai mică dar în ambele situații presiunea de secreție și fluxul salivar depinde de presiunea sîngelui.

Secreția amilazei. Amilaza salivară este sintetizată, stocată și apoi eliminată prin exocitoză. Secreția ei este stimulată prin AMPc, de sistemul simpatic, prin noradrenalină și adrenalină, prin beta-receptori, și mai puțin de cel parasimpatic. Amilaza salivară este secretată de celulele seroase din parotide și de cele seroase similare din submandibulare. Secreția de amilază este stimulată prin intermediul impulsurilor gustative, adică de *substanțele sapide.*

Secreția de mucus este produsă de parasimpatic. Glicoproteinele sînt secretate cu predilecție de celulele mucoase din glandele submandibulare (submaxilare) și sublinguale. Celulele mucoase din glandele sublinguale, unde sînt mai abundente, primesc o inervație parasimpatică mai bogată decît inervația simpatică. Celulele mucoase nu răspund la stimularea simpatică.

Rolul ductelor salivare. Diferența dintre concentrația ionică a salivei acinare și definitive este realizată de ductele salivare. Componenții salivei acinare se comportă în ducte în mod diferit. Pentru a explica felul în care acinul și ductele participă la formarea salivei s-a propus o schemă a *„salivonului"* cu o dublă capilarizare, la nivelul ductului și acinului. În saliva acinară sodiul și potasiul se află în concentrație egală cu cea din plasmă. Pe măsură ce înaintează în duct *sodiul se reabsoarbe,* fiind însoțit de clor, și *potasiul se secretă* (fig. 4.5). Reabsorbția de sodiu și eliminarea de potasiu este

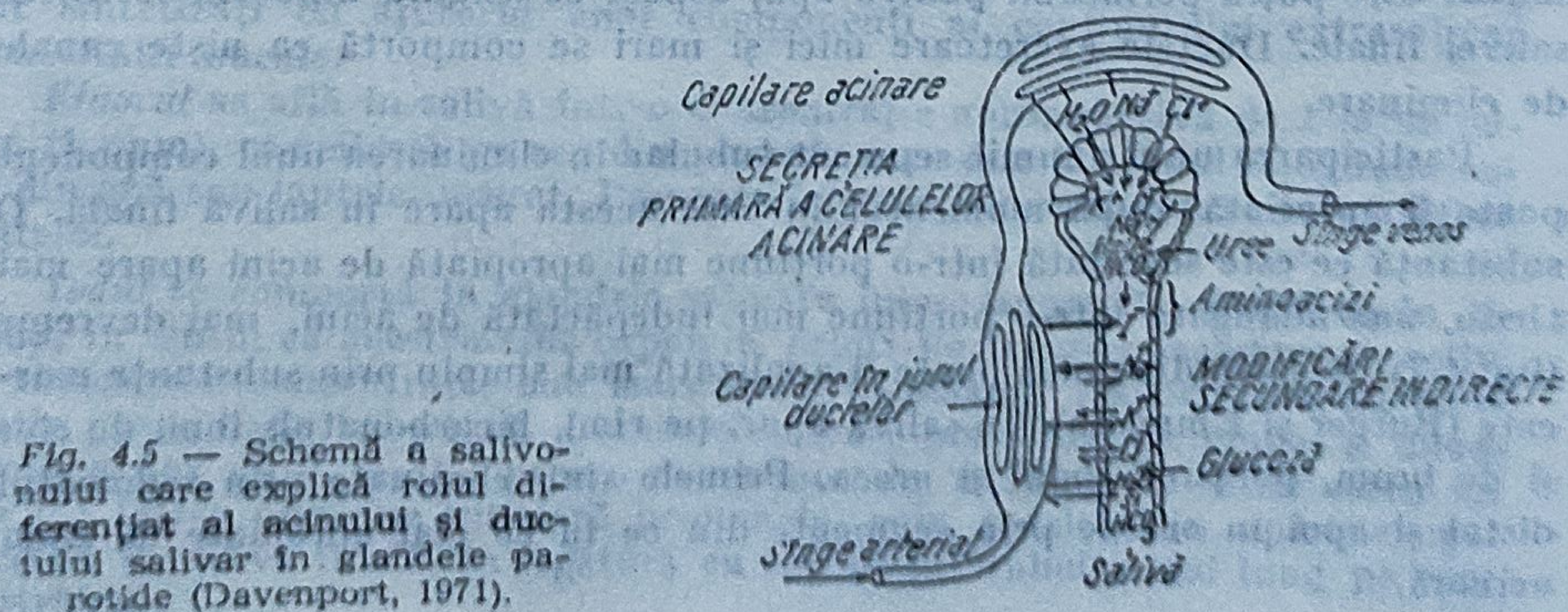


Fig. 4.5 — Schemă a salivonului care explică rolul diferențiat al acinului și ductului salivar în glandele parotide (Davenport, 1971).

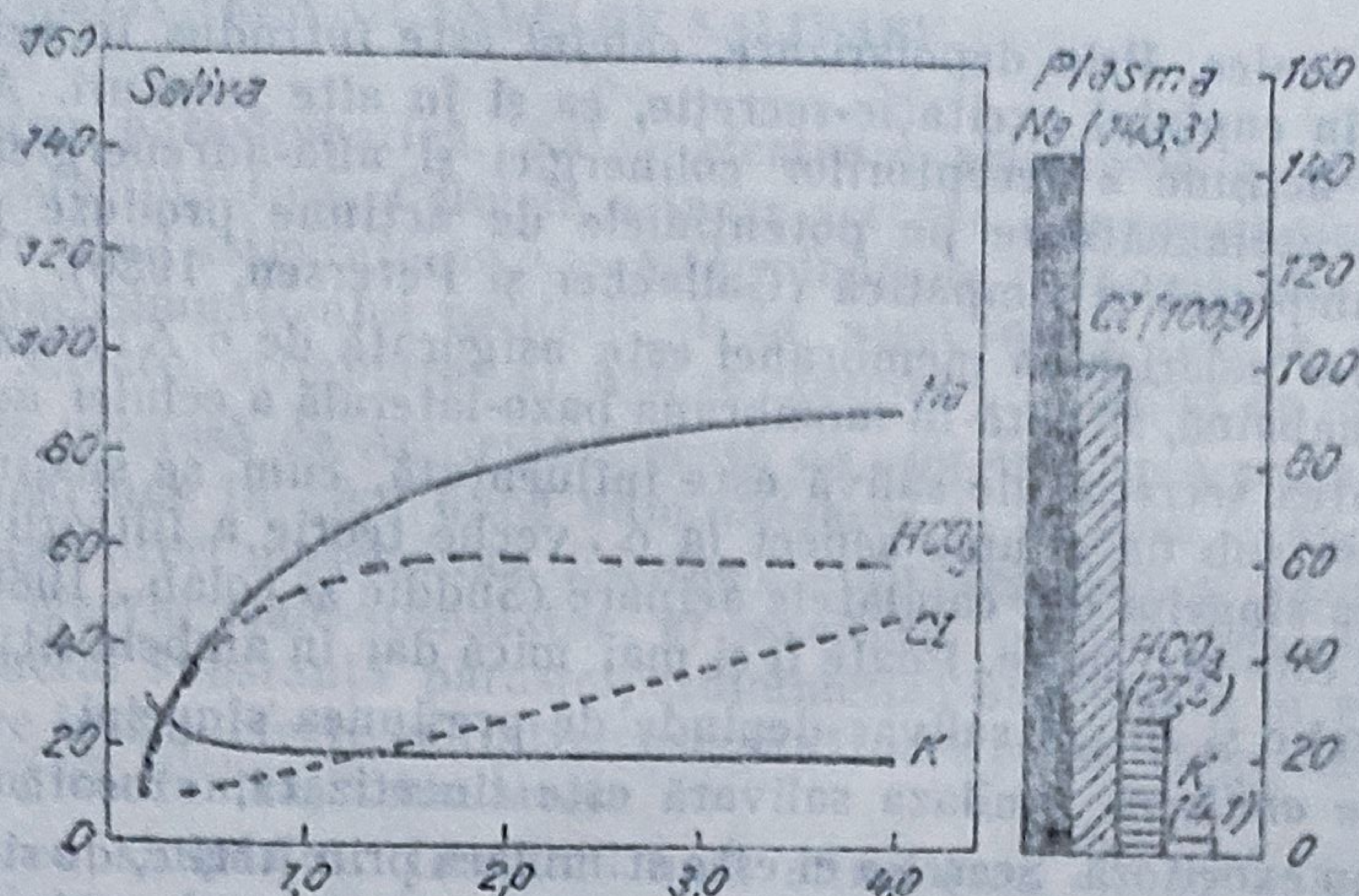


Fig. 4.6 — Concentrația principalilor constituenți ionici în funcție de fluxul salivar (abscisă) comparativ cu plasma. Abscisa — fluxul salivar în ml/min ; ordonată — stînga și dreapta, concentrația în mEq/l (Davenport).

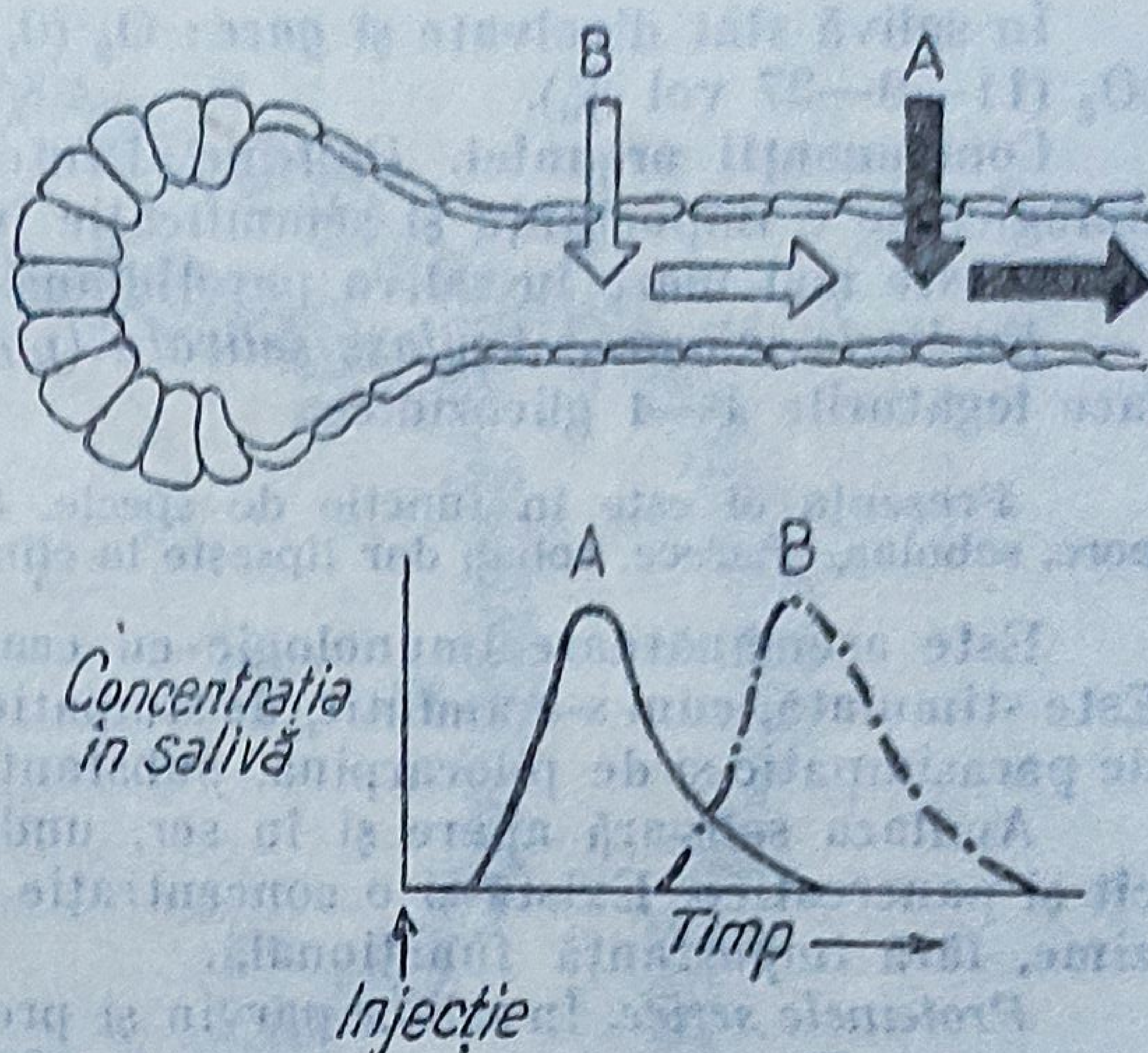
un proces activ realizat de ATP-aza Na/K împotriva unui gradient de concentrație și încărcare electrică, deoarece lumenul tubular este negativ față de lichidul interstițial.

Concentrația de sodiu crește odată cu fluxul salivar (fig. 4.6), în măsura în care capacitatea de reabsorbție este depășită. Stimularea colinergică și pilocarpina cresc concentrația de sodiu salivar prin creșterea fluxului. În saliva finală sodiul are o concentrație mai mică și potasiul una mai mare decît în cea acinară.

ATP-aza Na/K din tubii salivari este stimulată de mineralocorticoizi. Raportul Na/K din salivă crește astfel după adrenalectomie și este restabilit după tratament cu aldosteron. Din aceleași motive în boala Addison, Na salivar crește. Aldosteronul scade Na salivar. Clorul însoțește sodiul. Bicarbonatul, bogat reprezentat în salivă, concurează ca anion cu clorul. Ductul salivar este puțin permeabil pentru apă, aspect ce asigură hipoosmolaritatea salivei finale. Ductele excretoare mici și mari se comportă ca niște canale de eliminare.

Participarea unui anumit segment tubular în eliminarea unui component poate fi apreciată după momentul în care acesta apare în saliva finală. O substanță ce este secretată într-o porțiune mai apropiată de acini apare mai tîrziu, una adăugată într-o porțiune mai îndepărtată de acini, mai devreme (fig. 4.7). Această dinamică poate fi analizată mai simplu prin substanțe marcate (Burger și Emmelin). În salivă apar, pe rînd, bicarbonatul, ionii de clor și de brom, potasiul, iodul și ureea. Primele sînt eliminate prin segmentul distal și apoi în ordine prin segmente din ce în ce mai apropiate de zona acinară.

Fig. 4.7 — Localizarea segmentului din ductele salivare în care este secretată o anumită substanță cu ajutorul unei recoltări seriate. Substanța B, secretată într-o porțiune mai apropiată de acin este eliminată din duct mai tîrziu (Davenport, 1971).



COMPOZIȚIA SALIVEI

Saliva este formată din 99,5% apă și 0,5% reziduu uscat, componenți anorganici și organici. Debitul salivar este de 1—2 l/24 ore. *pH-ul* salivar variază în funcție de glandă și activitate. În secreția nestimulată din parotida de om este între 5,45—6,06. Crește cu debitul la valori maximale de 7,8. Alcalinizarea se datorează creșterii, odată cu fluxul, a concentrației de bicarbonat.

Osmolaritatea. Saliva finală este *hipotonă.* Gradientul față de plasmă este în jur de 50 mOsm/l. Osmolaritatea crește cu debitul, datorită reabsorbției mai mici a sodiului. Saliva finală a glandelor sublinguale (care nu au ducte striate ce sînt sediul proceselor active de reabsorbție și secreție) este izotonă.

Componenții anorganici. În afară de *Na, K, Cl, bicarbonat* saliva conține *calciu,* care crește odată cu fluxul, *magneziu,* ce se află în concentrație mai mare decît în plasmă datorită provenienței intracelulare, *fosfor,* sub formă anorganică și organică, conținut în fosfolipide, acizi nucleici, nucleoproteine etc.

Rodanatul și *tiocianatul* de *Na* și *K* (ce rezultă din metabolismul proteic) sînt sintetizați cu ajutorul unor componenți ai conținutului extrasalivar al cavității bucale.

Fluorul se află în salivă într-o concentrație aproximativă de 1 la un milion (1 ppm), ce reflectă pe cea din plasmă, care este la rîndul ei oglinda celei din apă sau laptele ingerat. Prezența lui este necesară pentru integritatea dintelui.

Iodul se comportă în glandele salivare într-o anumită măsură ca în tiroidă, în sensul că acestea sînt capabile, printr-un transfer membranal activ, să realizeze o concentrație mai mare decît în plasmă. Raportul cu cel plasmatic poate fi de 1/6—1/10. Glandele salivare pot sintetiza mono- și diiodtironina dar nu T_3 și T_4, preces dependent de tirotropină. Eliminarea lui are loc într-o porțiune tubulară proximală, cum rezultă din apariția mai tardivă în saliva finală, în legătură cu segmentul tubular mai lung pe care îl străbate.

În salivă sînt dizolvate și *gaze*: O_2 (0,18—0,25 vol %); N (0,9 vol %); CO_2 (11—9—37 vol %).

Componenții organici. *Proteine.* Proteinele salivare reprezintă produși biologici de o importanță și semnificație funcțională diferită. Cantitatea lor totală este mai mare în saliva parotidiană.

Enzimele salivare. Amilaza salivară (*ptialina*) este o alfa-amilază ce desface legăturile 1—4 glicozidice.

Prezența ei este în funcție de specie. Se află în saliva de om, maimuță, porc, șobolan, șoarece, cobai, dar lipsește la cîine, cal, pisică.

Este asemănătoare imunologic cu cea pancreatică, tot o alfa-amilază. Este stimulată, cum s-a amintit, de simpatic, prin receptori alfa și mai puțin de parasimpatic și de pilocarpină, substanță în general parasimpatică.

Amilaza salivară apare și în ser, unde există izoamilaze atît salivare cît și pancreatice. Există și o concentrație mică de maltază, ca și de alte enzime, fără importanță funcțională.

Proteinele serice. În salivă parvin și proteine serice (alfa-, beta- și gamaglobuline). Ele constituie mai puțin de 20% din totalul proteinelor salivare.

Glicoproteinele (*mucusul*). Sînt bogat prezentate în țesutul glandular. Sînt colorabile cu PAS. Au concentrație mai mare în glandele sublinguale.

Antigenele de grup sanguin. La cantitatea totală de glicoproteine salivare contribuie și antigenele de grup sanguin ce sînt secretate însă doar de 75% din populație. Concentrația lor este mai mare în saliva sublinguală. În cea parotidiană se află foarte rar și în concentrație mică. Se poate astfel deduce că sînt secretate de celulele mucoase. Depistarea lor are importanță în medicina judiciară.

Factorii bacteriolitici. Lizozimul a fost descoperit în salivă ca o enzimă bactericidă în 1922 de Fleming, prin cercetări ce au prilejuit și descoperirea penicilinei. Prin lizozim saliva are un rol de protecție contra cariei dentare. Saliva submandibulară posedă o activitate lizozimică mai mare decît cea parotidiană. Efectul bactericid este realizat prin proprietatea de a *ataca polizaharidele*, ce intră în structura membranelor microbiene, acțiune asemănătoare cu a hialuronidazei. Este conținut și în alte umori biologice, ca sucul gastric. Activitatea lui bactericidă la acest nivel este însă estompată de cea a acidității. Se află și în lapte, în lichidul placentar, în albușul de ou.

Structura lizozimului din diverse produse biologice este diferită. Lizozimul din albușul de ou este un polipeptid cu un lanț de 129 de reziduuri de aminoacizi (fig. 4.8). În același lichid pot fi și doi lizozimi diferiți.

Bactericidina este tot o substanță bactericidă din salivă, acționînd pe *lactobacili*. I-a fost de asemenea atribuit un rol anticarie. Există și un *factor bactericid* diferit de cei doi amintiți, prezent exclusiv în saliva indivizilor fără carii. Acționează asupra *lactobacilului* și *streptococului*.

Activatorul kalicreinogenului. Activatorul kalicreinogenului produs de glandele salivare apare și în salivă. În glandele salivare, sub acțiunea unor stimuli tisulari, se transformă în kalicreină, care determină formarea bradikininei. În salivă este un simplu produs de excreție, fără nici un rol.

Substanțele azotate neproteice, glucoza și lipidele. Substanțele azotate neproteice din salivă sînt: ureea, acidul uric, creatinina, ce sînt deșeuri metabolice.

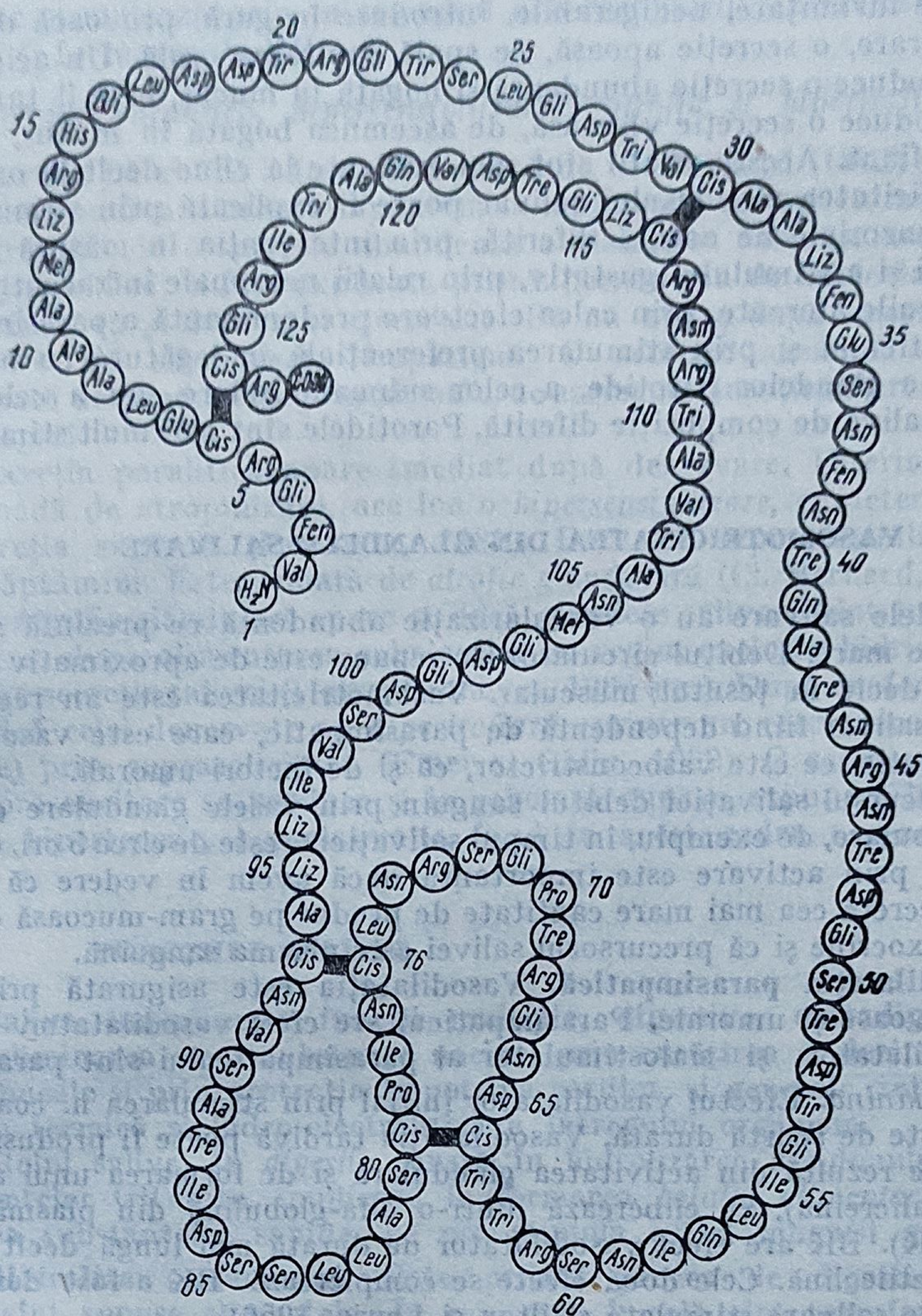


Fig. 4.8 — Lizozimul (muramidaza).

Glucoza din salivă (0—5 mg%) o reflectă dar slab, pe cea plasmatică. *Lipidele* din salivă sînt lipoproteine în cantităţi mici, colesterol liber şi esterificat, mono-, di- şi tri-gliceride, acizi graşi, fosfolipide.

Specificitatea secreţiei salivare

Specificitatea secreţiei salivare constă în raportarea aspectului calitativ la stimul. Între calitatea alimentelor sau a altor excitanţi orali şi cea a salivei există un raport adecvat (Clude Bernard, Pavlov). Alimentele uscate (praf de carne, biscuiţi) produc o secreţie apoasă abundentă, săracă în componenţi organici, asemănătoare cu cea stimulată de parasimpatic. Substan-

țele uscate fărîmițate, nedigerabile, introduse în gură, provoacă drept reacție de apărare, o secreție apoasă, ce spală cavitatea orală. Un acid introdus în gură produce o secreție abundentă și bogată în mucus, care îl tamponează. Carnea produce o secreție vîscoasă, de asemenea bogată în mucus, cu un util efect lubrifiant. Aceste relații sînt mai evidente la cîine decît la om.

Specificitatea răspunsului salivar poate fi explicată prin stimularea aferențelor senzoriale de natură diferită, prin intervenția în măsură diferită a masticației și a stimulului gustativ, prin relații neuronale intracentrale dintre terminațiunile aferente, prin calea efectoare predominantă a parasimpaticului sau simpaticului și prin stimularea preferențială în legătură cu natura alimentului, a glandelor parotide, a celor submandibulare sau a celor sublinguale, cu salivă de compoziție diferită. Parotidele sînt mai mult stimulate prin masticație.

VASOMOTRICITATEA DIN GLANDELE SALIVARE

Glandele salivare au o vascularizație abundentă ce prezintă și o vasomotricitate mare. Debitul circulator de repaus este de aproximativ 20 de ori mai mare decît în țesutul muscular. Vasomotricitatea este un regulator al debitului salivar fiind dependentă de parasimpatic, care este vasodilatator, și de simpatic, ce este vasoconstrictor, ca și de factori umorali.

În decursul salivației debitul sanguin prin vasele glandulare crește. În submandibulare, de exemplu, în timpul salivației crește de circa 5 ori. Creșterea circulației prin activare este importantă dacă avem în vedere că glandele salivare secretă cea mai mare cantitate de produs pe gram-mucoasă din toate glandele exocrine și că precursorul salivei este plasma sanguină.

Vasodilatația parasimpatică. Vasodilatația este asigurată prin mecanisme nervoase și umorale. Parasimpaticul are efect vasodilatator. Impulsurile vasodilatator și sialostimulator al parasimpaticului sînt paralele.

Bradikinina. Efectul vasodilatator inițial prin stimularea n. coarda timpanului este de scurtă durată. Vasodilatația tardivă poate fi produsă de metaboliți, ce rezultă din activitatea glandulară și de formarea unui activator tisular (kalicreina), ce eliberează dintr-o alfa-globulină din plasmă, bradikinina (BK). BK are efect vasodilatator de durată mai lungă decît cel produs de acetilcolină. Cele două efecte se completează. BK a fost descoperită în glandele salivare stimulate (Hilton și Lewis, 1956).

BK se produce și în pancreasul exocrin, ca și în glandele sudorale (Hilton, 1963), unde are tot un efect vasodilatator și a căror secreție este stimulată tot de Ach. Este prezentă și în alte țesuturi, avînd roluri multiple.

Kalicreina a fost identificată în organitele din celulele acinare ale glandelor submandibulare, acestea fiind asemănătoare cu granulații de zimogen.

Metaboliții. Activitatea glandelor salivare produce un exces de metaboliți, proporțional cu intensitatea activării. CO_2 și H^+ acumulați prin activitatea glandulară sînt vasodilatatori locali (Barcroft, 1914), tot astfel cum acționează și asupra altor țesuturi.

Vasodilatația simpatică. *Adrenalina* este vasodilatatoare prin intermediul receptorilor $beta_2$.

Noradrenalina are în general o acțiune vasoconstrictoare și contractă și vasele din glandele salivare. Noradrenalina poate fi indirect și vasodilatatoare,

deoarece stimulează prin intermediul alfa-receptorilor activitatea kalicreinogenului şi formarea de BK.

Secreţia paralitică, hipersensibilizarea, atrofia şi hipertrofia glandulară

Secreţia paralitică a fost descoperită de Cl. Bernard (1862) care a constatat că secţionarea coardei timpanului la iepuri anesteziaţi cu morfină este urmată imediat de o secreţie abundentă a glandelor submaxilare. Această secreţie „*paralitică*" a fost explicată prin hipersecreţia de catecolamine produsă de morfină, ca şi de eter şi cloroform. Ea nu apare după anestezie cu cloraloză, care nu stimulează simpaticul. O secreţie asemănătoare dar mai estompată se produce şi prin hipoxie, de asemenea însoţită de reacţie simpatoadrenergică.

Secreţia paralitică apare imediat după denervare. Ulterior, ca şi după o perioadă de atropinizare, are loc o *hipersensibilizare*, caracterizată prin hipersecreţia salivară (Emmelin, 1981). Faza de hipersensibilizare durează 2—3 săptămîni. Este urmată de *atrofie* glandulară (Cl. Bernard, 1967 ; Ohlin, 1966). Atrofia glandulară apare şi dacă glandele salivare sînt insuficient solicitate, ca după alimentarea şobolanilor cu regim exclusiv hidric, care nu stimulează secreţia salivei (Hall şi Schneyer, 1964 ş.a.). După deaferentare glanda simetrică celei denervate se *hipertrofiază*, printr-un efect vicariant (de înlocuire) prin suprasolicitare (Emer şi Ohlin, 1962). O asemenea hipertrofie de suprasolicitare se produce şi la şobolani după o expunere îndelungată în mediu hipertermic, hipersalivaţia fiind în acest cadru o reacţie de adaptare.

FUNCŢIILE SALIVEI

Saliva îndeplineşte funcţii multiple, digestive, extradigestive locale, prin eliminarea unor substanţe nocive, prin curăţirea şi dezinfectarea cavităţii bucale şi prin protecţia împotriva cariilor, şi generale, integrate în economia termică şi hidro-electrolitică a întregului organism.

Rolul salivei în *digestie* constă în hidrolizarea amidonului, insalivaţia alimentelor triturate, implicaţii în formarea *bolului alimentar* şi în solubilizarea substanţelor sapide, ce pot stimula astfel mugurii gustativi.

Hidroliza amidonului. Este primul proces de digestie chimică la care sînt supuse alimentele. În cavitatea bucală sînt transformate chimic exclusiv glucidele, prin prezenţa alfa-amilazei salivare (ptialinei) ce hidrolizează amidonul şi glicogenul. Amidonul natural este format din *amiloză*, un lanţ de molecule de glucoză unite prin legături 1-4-glicozidice şi din *amilopectină*, formată din lanţuri de glucoză unite prin legături 1-4-glicozidice cu ramificaţii unite prin legături alfa-1-6-glicozidice. Amilaza desface doar legăturile 1-4-glicozidice, reacţie ireversibilă, pH-ul optim este de 6. Este activă între pH 4 şi 11. Amilaza salivară este activată de ioni de clor. Din acţiunea *amilazei* asupra amilozei rezultă maltoză şi maltotrioză şi din acţiunea asupra amilopectinei rezultă maltoză, maltotrioză şi dextrine.

Dextrinele sînt fragmente care conţin în jur de şase molecule de glucoză, care includ şi ramuri unite prin legături 1-6-glicozidice. Etapele de transformări succesive ale dextrinei pot fi evidenţiate prin contactul într-o eprubetă a salivei cu amidon fiert. Se formează o soluţie a cărei vîscozitate scade, în conformitate cu formarea unor dextrine cu moleculă mai mică. Amidonul

are calitatea de a se colora cu iodul în *albastru*. La începutul procesului de hidroliză apare o culoare violet-albastră, corespunzătoare cu formarea amidextrinei. Apare apoi o culoare roşu-violet determinată de formarea unei dextrine mai mici eritrodextrina. Concomitent se formează maltoză. Prin scindarea în continuare a eritrodextrinei cu moleculă mai mică apare acrodextrina şi coloraţia dispare. Continuă să fie formată *maltoză* şi *maltotrioză*.

Maltoza este desfăcută în continuare de *maltază* în *glucoză*, proces care are loc mai lent datorită cantităţii mici de maltoză în salivă. Totuşi, printr-o retenţie mai prelungită a amidonului în cavitatea bucală se formează şi glucoză, care poate fi decelată prin apariţia unui gust dulce.

Acţiunea alfa-amilazei salivare se prelungeşte şi după ce bolul alimentar ajunge în stomac, timp de aproximativ 20 min, pînă cînd îmbibarea cu suc gastric şi acidifierea lui opreşte această acţiune, fapt important, deoarece prezenţa bolului în cavitatea bucală este de scurtă durată.

Pregătirea mecanică a bolului alimentar. Alimentele sînt supuse în cavitatea bucală masticaţiei, prin care ele sînt *macerate*. Se îmbibă concomitent cu saliva, proces denumit *insalivaţie*, formîndu-se astfel bolul alimentar. Sub această formă alimentele sînt înghiţite, act ce este facilitat de acţiunea *lubrifiantă* a salivei, care conferă bolului calitatea de a luneca de-a lungul faringelui şi esofagului.

Importanţa acţiunii lubrifiante a salivei a fost demonstrată de Claude Bernard, care a arătat că la cal, prin drenarea salivei parotidiene în afara cavităţii bucale printr-o fistulă, ovăzul este înghiţit cu dificultate. Importanţa procesului de lubrifiere rezultă şi din cantitatea mare de salivă secretată de bovine (60 l/24 h). Rolul lui în deglutiţie poate fi dedus şi din cantitatea mai mare ce se secretă la cîine după o ingestie de carne, care este înghiţită nemacerată.

Acţiunea lubrifiantă a salivei se datorează *mucusului* pe care îl conţine. Acţiunea lubrifiantă a salivei favorizează procesul vorbirii, limba alunecînd mai uşor pe mucoasa cavităţii bucale.

Solubilizarea substanţelor sapide. Alimentele conţin substanţe sapide ce se dizolvă în salivă, stimulînd astfel mugurii gustativi din mucoasa orală şi faringiană.

Roluri nedigestive ale salivei. *Acţiunea anticarie.* Saliva are acţiune de protecţie contra cariei prin :

— prezenţa substanţelor bactericide (lizozim, bactericidină, factor bacteriolitic) ;

— spălarea cavităţii bucale de reziduuri alimentare, care prin descompunere şi acidifiere atacă smalţul dentar ;

— prezenţa fluorului ;

— tamponarea acizilor rezultaţi prin descompunerea alimentelor şi acţiunii bacteriilor.

Este semnificativ din acest ultim punct de vedere că dantura arcadei inferioare ce vine mai mult în contact cu saliva, care are un efect tampon, este mai puţin supusă cariilor. Un pH mai acid eliberează fosforul din hidroxiapatită din dinte proces care favorizează formarea cariilor.

Eliminarea de substanţe exogene şi viruşi. Prin salivă se elimină şi unele *substanţe toxice*. Mercurul şi plumbul, parveniţi accidental în organism, sînt eliminaţi parţial prin salivă. Intoxicaţia cu mercur provoacă *stomatita mercurială* (semnalată în secolul X de Avicena). Plumbul formează la nivelul gingiilor, prin transformare în sulfură, un *lizereu gingival albăstrui*.

Sulful provine din substanțe organice ale tartrului dentar, cum o demonstrează lipsa lizerului la edentați.

Prin salivă sînt eliminați *virușii turbării*, ai *poliomielitei* și *oreionului*, aspect sugestiv pentru posibilitatea contaminării pe această cale.

Rolul în echilibrul hidro-electrolitic. Secreția salivară reflectă statusul de deshidratare al organismului. Deshidratarea provoacă scăderea debitului salivar, dar excesul hidric nu o influențează. Ingerarea chiar a 10 l apă pe zi nu crește fluxul salivar (Holmes). Scăderea salivației prin deshidratare apare după transpirații abundente, privație de apă, hemoragii. Se reține astfel apa în organism, reacție convergentă cu o hipodiureză. Aceste efecte pot fi atribuite unei hipersecreții de vasopresină. Scăderea debitului salivar în deshidratare contribuie la menținerea volemiei. Această reacție homeostatică este însă de moment, deoarece, indiferent de cantitatea de salivă secretată ea este ulterior reabsorbită în tractul digestiv printr-un mecanism reglat tot în funcție de starea de hidratare. Uscarea mucoasei orale prin hiposalivație produce *sete*, care intervine în rehidratare. Setea este potolită prin receptorii orali înainte ca rehidratarea să aibă loc, ceea ce previne o hiperhidratare.

Importanța receptorilor orali rezultă din dispariția, însă de scurtă durată, a senzației de sete după o simplă clătire cu apă, astfel cum se practică în competițiile sportive.

Raportul salivației cu echilibrul hidric este corelat cu cel electrolitic, în special cu al sodiului, ionul plasmatic cu concentrația cea mai mare, și care este supus, împreună cu potasiul, unei reglări prompte. În condiții normale, concentrația sodiului și potasiului salivar reflectă concentrația lor plasmatică.

DEBITUL SALIVAR

Glandele salivare de om secretă zilnic 1—2 l salivă.

Saliva este un amestec al secreției celor trei perechi de glande principale. În repaus saliva secretată de submandibulare este de 70% din cea totală, de parotide de 25%, și de sublinguale de 4%, restul (1%) fiind completat cu secreția glandelor mucoase dispersate. Prin dublarea debitului de repaus contribuția parotidelor crește, la 34% și a submandibularelor scade, la 63%. Rezultă o reactivitate mai mare a celor parotidiene.

Stabilirea unui debit standard bazal (de repaus) este aproximativă, în măsura în care procedeele de recoltare sînt variate și adaugă excitatori artificiali.

Recoltare. Metode experimentale. De fistule parotidiene s-a folosit încă Claude Bernard, la cal. Pavlov a întrebuințat această metodă la cîini, cu ajutorul căreia a descoperit și studiat reflexele condiționate. Saliva recoltată prin suturarea la piele a canalului Stenon sau Wharton este pură, neamestecată cu alimente. La șobolan, în condiții cronice, cantitatea de salivă eliminată poate fi obținută prin hîrtie absorbantă aplicată în dreptul unui duct submaxilar exteriorizat. S-ar putea efectua cu aceeași metodă și determinări calitative, astfel cum se analizează, de exemplu, secreția sudorală. Saliva se

poate recolta şi prin experiment acut prin canulare, care adaugă însă artefacte induse de traumatizare. Pentru analiza procesului de formare a salivei, aceasta se recoltează din ducte. Metodele experimentale sînt foarte variate.

Metode clinice. Secreţia de repaus este, cum s-a arătat, greu de apreciat, deoarece fiecare metodă implică un factor iritant. Date aproximative se obţin prin drenaj şi sucţiune. *Drenajul* constă în recoltarea salivei totale scursă peste buza inferioară. Aceasta poate fi recoltată la un subiect obligat la o *respiraţie orală* prin *pensarea narinelor* cum se procedează şi pentru determinarea metabolismului bazal. Respiraţia orală constituie un stimul uşor al secreţiei salivare. *Sucţiunea* constă în recoltarea prin aspiraţie a salivei cu ajutorul unei *pompe de vid* cu apă sau mecanice, cum se procedează în cabinetele stomatologice. Este astfel recoltată saliva globală. Poate fi recoltată şi separat, prin *segregatoare*, ca cea parotidiană prin capsula Lashley. Aceasta se poate recolta şi prin *canularea* ductului Stenon. Pentru recoltarea salivei sublinguale şi submaxilare se foloseşte segregatorul Schneyer.

Variaţii fiziologice. În *somn* nu se secretă salivă sau secreţia este minimă. În stare de veghe are loc permanent o stimulare minimă „spontană" (Rabkin, 1950) prin excitanţi chimici chiar din salivă, mecanici (prin manevra pentru recoltare), prin stimuli din alte zone digestive, ca din stomac (Nash şi Morrison), sau de factori psihici. Salivaţia bazală este modificată de agitaţie, teamă, furie, de sugestii induse prin hipnoză, de boli psihice. Maniacii depresivi prezintă o secreţie doar de cca 20% din debitul salivar normal. Este crescută la schizofrenici. Variază cu momentul diurnal, vîrsta, sarcina ş.a.

Cu *vîrsta*, parenchimul glandelor salivare este înlocuit treptat cu ţesut adipos şi conjunctiv. Numărul celulelor acinare scade cu 25% (Waterhouse şi colab., 1973). Apar şi involuţii ale mitocondriilor, care se reflectă negativ asupra secreţiei salivare. Vîrsta influenţează secreţia salivară şi prin schimbările survenite în activitatea glandelor cu secreţie internă, aspect ce se repercutează în special în fazele cruciale de evoluţie, marcate de pubertate, adolescenţă, maturitate şi îmbătrînire.

Variaţiile salivaţiei raportate la vîrstă apar diferit după metodele folosite. *Debitul salivaţiei totale* apreciat prin drenaj şi respiraţie orală, creşte pînă la 20 de ani, scade treptat pînă la 40 ani, pentru a rămîne în continuare la valori constante. Variabilitatea acestei reacţii este mai mare în *pubertate* (fig. 4.9) în funcţie, probabil, de modificările hormonale şi de o labilitate neurovegetativă şi psihică mai mare, ce se reflectă asupra reflexelor salivare. Vîrsta se repercutează şi asupra compoziţiei salivei.

Secreţia de salivă recoltată cu această metodă de respiraţie orală este mult mai mică în *sarcină*, în legătură probabil cu tendinţa la retenţie hidrică. Debitul salivar este scăzut după stresul operator, în legătură cu dehidratarea organismului (fig. 4.10).

pH-ul salivar scade cu înaintarea în vîrstă. Această acidifiere are loc treptat, între 16 şi 60 ani (fig. 4.11) după care acidifierea încetează, cum rezultă din cercetări mai recente (Chaucoy şi colab., 1981). În pofida acidifierii concentraţia bicarbonatului rămîne neschimbată.

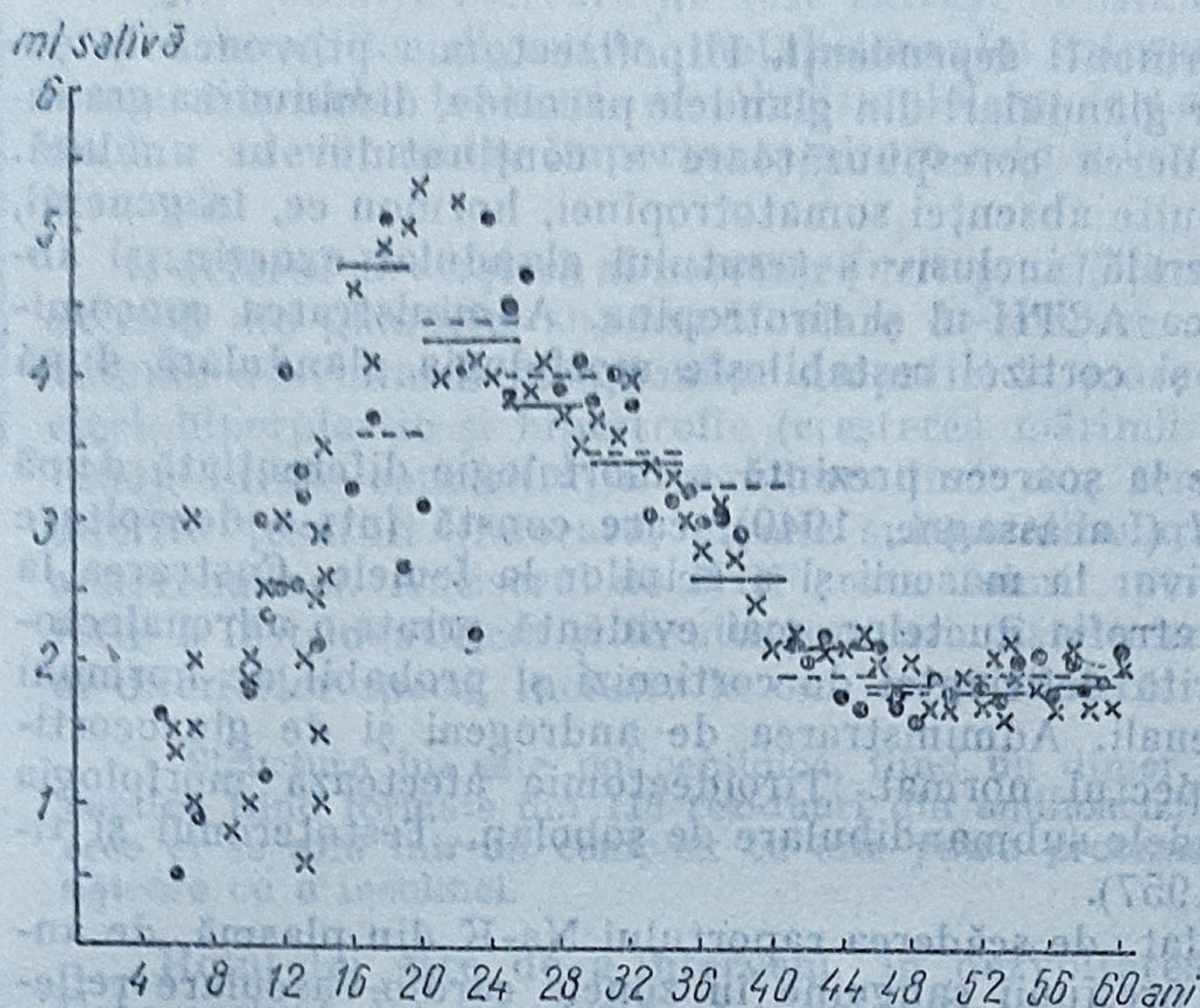


Fig. 4.9 — Raportul între sex, vîrstă și cantitatea de salivă (stimulată prin respirație orală); x — bărbați; ● — femei; linie continuă — cantități medii pe etape de vîrstă la bărbați; linie întreruptă, idem la femei.

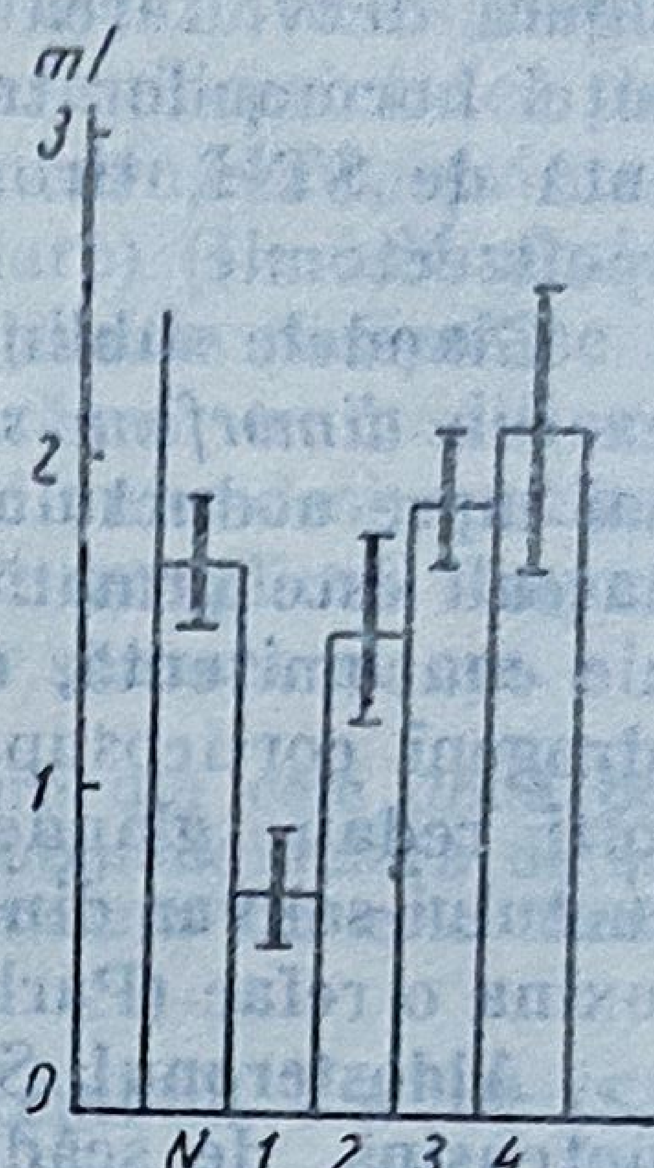


Fig. 4.10 — Modificări postoperatorii ale cantității de salivă; abscisă — zile postoperatorii.

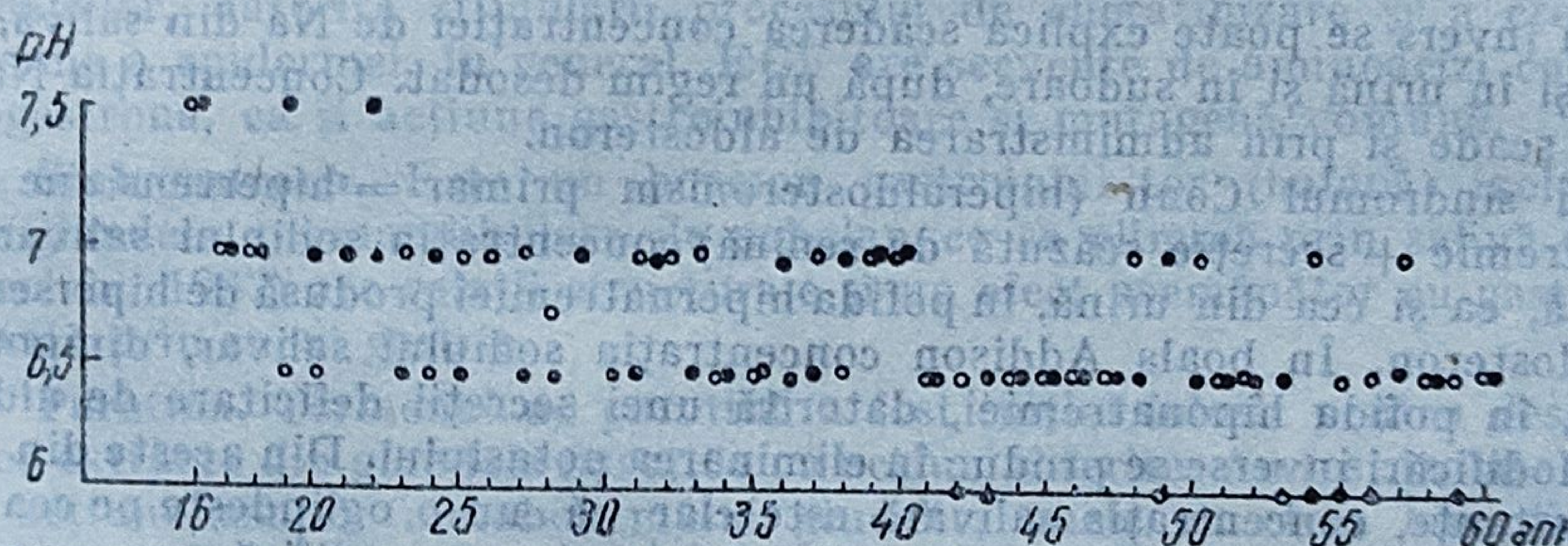


Fig. 4.11 — Modificarea pH-ului salivar cu vîrsta. Aprecierea cu hîrtie Merck. Cercurile pline → bărbați; goale → femei.

ACȚIUNEA HORMONILOR ASUPRA GLANDELOR SALIVARE

Secreția salivară este un proces situat la intersecție cu mediul ambiant Din această cauză, fiind necesară o reacție promptă, secreția este declanșată exclusiv pe cale nervoasă (vegetativă). Suferă însă o influență corectoare, atît cantitativ cît și calitativ din partea *sistemului endocrin*, care o integrează în unele funcții homeostatice, ca cea termoreglatoare, osmoreglatoare sau de reglare volemică. Sistemul endocrin influențează și structura glandei salivare în măsura în care acesta acționează asupra dezvoltării viscerale. Influența sistemului endocrin asupra glandelor salivare rezultă din modificări produse de extirparea unor glande sau din administrarea diferiților hormoni.

Adenohipofiza şi hormonii dependenţi. Hipofizectomia provoacă la şobolani o atrofie a acinilor glandulari din glandele parotide, diminuarea granulaţiilor de zimogen, scăderea corespunzătoare a conţinutului în amilază. Aceste efecte pot fi atribuite absenţei somatotropinei, hormon ce, în general, asigură dezvoltarea viscerală, inclusiv a ţesutului glandular exocrin, şi absenţei hormonilor tropi ca ACTH-ul şi tirotropina. Administrarea concomitentă de STH, tiroxină şi cortizol restabileşte morfologia glandulară după hipofizectomie.

Glandele sublinguale la şoarece prezintă o morfologie diferenţiată după sex, un *dimorfism sexual* (Lacassagne, 1940), care constă într-o dezvoltare mai mare a ductului salivar la masculi şi a acinilor la femele. Castrarea la masculi este urmată de atrofia ductelor, mai evidentă printr-o adrenalectomie concomitentă, datorită deficienţei de corticoizi şi probabil de hormoni adrogeni corticosupurarenali. Administrarea de androgeni şi de glucocorticoizi redau glandei aspectul normal. Tiroidectomia afectează morfologia ductului salivar din glandele submandibulare de şobolan. Testoteronul şi tiroxina o refac (Parhon 1957).

Aldosteronul. Stimulat de scăderea raportului Na-K din plasmă, de angiotensină, de scăderea presiunii sanguine în zonele cardio-vasculare reflexogene centrale, de ACTH în unele circumstanţe, aldosteronul reţine sodiul şi elimină potasiul la nivel salivar, efect ce schiţează acţiunea principală pe nefron. Pe această cale concentraţia plasmatică de Na şi K din salivă este reflectată în salivă printr-un proces activ, prin intervenţia deci a aldosteronului. Perfuzia cu o soluţie de NaCl este urmată de creşterea concentraţiei de Na în salivă ca urmare a inhibiţiei secreţiei de aldosteron. Printr-un mecanism invers se poate explica scăderea concentraţiei de Na din salivă, care scade şi în urină şi în sudoare, după un regim desodat. Concentraţia Na din salivă scade şi prin administrarea de aldosteron.

În sindromul Conn (hiperaldosteronism primar = hipertensiune + hipernatremie + secreţie scăzută de renină) concentraţia sodiului salivar este scăzută, ca şi cea din urină, în pofida hipernatremiei produsă de hipersecreţia de aldosteron. În boala Addison concentraţia sodiului salivar, dimpotrivă, creşte, în pofida hiponatremiei, datorită unei secreţii deficitare de aldosteron. Modificări inverse se produc în eliminarea potasiului. Din aceste din urmă circumstanţe, concentraţia salivară este clar că nu o oglindeşte pe cea plasmatică ci eliminarea salivară de sodiu şi potasiu se modifică corespunzător cu secreţia aldosteronului.

ROLUL ENDOCRIN AL GLANDELOR SALIVARE

În glandele salivare se secretă o serie de substanţe biologice active, cum s-a constatat după efectul diferitelor extracte. Cînd se apreciază acest aspect pe baza datelor experimentale, trebuie avută în vedere marea lor diferenţiere după specie. Este suficient să amintim că la şerpi acestea secretă venin, la păianjen pînza, la albină mierea.

Date importante din punct de vedere al fiziologiei umane pot fi obţinute totuşi de la specii mai evoluate, de la iepuri, şobolani, şoareci, cîini, care au fost şi obiectul unor experimentări intense, începînd cu Claude Bernard şi continuînd cu Pavlov. Parhon a studiat mult aspecte ale relaţiilor glandelor salivare cu sistemul endocrin ca şi funcţiile lor endocrine.

Din glandele salivare au fost extrase substanţe cu prezumtivă acţiune asupra funcţiilor digestive, metabolismului intermediar, procesului de creştere a diferitelor ţesuturi, metabolismului calcic ş.a. Unele acţiuni s-au dovedit într-adevăr reale. Importanţa altora este sub rezervă sau contestată pînă la urmă.

Factorul de creştere al nervilor *(nerv growth facor, NGF).* Este o substanţă extrasă din glandele submandibulare de şoarece care are proprietatea de a stimula dezvoltarea ganglionilor simpatici la şoarecele nou-născut, printr-un efect hiperplastic şi hipertrofic (creşterea mărimii celulare) (Levi-Montalcini 1964). Creşte concentraţia noradrenalinei din terminaţiunile simpatice din diferite ţesuturi (miocard, glande submandibulare) fără să o modifice pe a adrenalinei. Antiserul de NGF este folosit pentru imuno-desimpatizare. NGF a fost identificat şi în alte ţesuturi. Este prezent în ganglionii simpatici ai diferitelor specii, inclusiv la om, ca şi în serul de la şoarece şi om.

Structura lui este polipeptidică, fiind un dimer, fiecare din cele două polipeptide fiind formate din 118 reziduuri din aminoacizi. În submandibulara de şoarece el se află într-un complex cu alte patru proteine. Structura lui este asemănătoare cu a insulinei.

Rolul lui este de a interveni în dezvoltarea sistemului nervos (SN). Este preluat din circulaţie de terminaţiunile neuronale şi transportat retrograd. Acţiunea lui nu este încă clară. Interesul pe care îl stîrneşte este ın legătură cu acţiunea exercitată pe SNV.

Factorul de creştere epidermică *(epidermal growth factor, EGF).* Din extracte impure de NGF din submandibularele de şobolani s-a izolat un alt factor, cu proprietatea de a grăbi la nou-născut erupţia dinţilor şi deschiderea pleoapelor, datorită stimulării procesului de cheratinizare şi a creşterii în grosime a epidermei, în general. EGF are secvenţe de aminoacizi comune cu urogastrona, ca şi acţiune gastroinhibitoare şi mutagenă comună.

Sialogastrona. Este un hormon gastroinhibitor (halonă) izolat iniţial din glandele submandibulare de şobolan ce se elimină prin salivă (Menguy şi colab., 1967) are relaţii structurale şi un efect asemănător cu gastrona secretată prin sucul gastric.

Parotina. Termenul de parotină a fost iniţial folosit pentru desemnarea unor extracte din glandele parotide cu acţiuni diferite. Au fost izolate extracte cu acţiune asupra metabolismului glucidic, unele cu efect hipoglicemiant, altele cu efect hiperglicemiant. Termenul de parotină este astăzi consacrat unui hormon parotidian obţinut prin extracţie de Ito în 1969, implicat în fixarea calciului în dinte. Ulterior, a fost obţinut un extract (cu greutate moleculară de 100 000 daltoni) cu o subunitate activă (cu o greutate moleculară de 45 000 daltoni) cu 2 fracţiuni. Parotina şi fracţiunile obţinute au efecte multiple: hipocalcemic, stimulează diferite ţesuturi mezenchimale, susţine şi dezvoltă cartilagiul osos din zona coloanelor proliferative, menţine fibrele elastice aortice şi din piele. Este prezentă în ductele striate ale glandelor parotide, cum s-a constatat prin imunofluorescenţă şi anticorpi marcaţi. Se presupune că hormonul este secretat de celulele acinare şi reabsorbit de ducte (Ide şi colab., 1980). Prin digestie triptică (din subunitatea cu greutatea moleculară 45 000) a fost izolat un fragment activ pur (cu greutatea moleculară de 9 100 daltoni) o glicoproteină, formată dintr-o secvenţă de 58 aminoacizi

şi o porţiune glucidică cunoscută, ce posedă toate proprietăţile parotinei. Nu are nici o relaţie structurală cu calcitonina, PTH, hormonul somatotrop, factorul de creştere epidermal sau al nervilor (NGF) (Kohma şi colab., 1981).

MASTICAŢIA

Masticaţia este actul de prelucrare al alimentelor în cavitatea bucală. Dacă excludem participarea musculaturii somatice la prepararea sau manevrarea hranei pentru introducerea ei în cavitatea bucală, masticaţia este primul act motor digestiv. Este realizată prin activarea reflexă a musculaturii striate, deosebindu-se astfel de restul motricităţii digestive, cu excepţia unor momente ale deglutiţiei şi defecaţiei. Masticaţia se apropie de actul defecaţiei prin marele coeficient de participare al controlului voluntar determinat de contactul tractului digestiv la acest nivel cu mediul extern înconjurător. Se plasează exclusiv alături de actul defecaţiei şi prin existenţa unei inserţii musculare pe scheletul osos, aspect care nu se întîlneşte în tractul digestiv.

Masticaţia realizează mişcări care aduc în contact două suprafeţe de email dentar, ce este cel mai dur ţesut al organismului, diferenţiindu-se astfel de tot restul activităţii motorii.

O amortizare a şocului de contact este realizată, prin elasticitatea dintelui şi a ligamentului periodontal, care-l fixează în alveolă. Aceşti factori de amortizare au însă o importanţă mică, în măsura în care elasticitatea dintelui este redusă şi în care ligamentele permit deplasarea doar cu 20—24 μ. La amortizarea şocului ocluzal contribuie alunecarea dinţilor. În prevenirea unui şoc traumatizant, un rol important este deţinut de reflexul de coborîre a mandibulei, declanşat prin stimularea presoceptorilor periodontali şi de durerea produsă de o presiune prea mare.

Din participarea la actul masticaţiei a unui mare număr de componente morfo-funcţionale, dintre care unele sînt ţesuturi moi (limba şi obrajii), s-a dezvoltat un sistem foarte exact şi prompt de reglare, care, pe lîngă importanţa pe care o are în efectuarea cu eficienţă mecanică optimă a mişcărilor, contribuie şi la protecţia lor. Reglarea reflexă promptă este cu atît mai importantă, cu cît forţa dezvoltată de sistemul motor al masticaţiei transmisă dinţilor este mai mare (6—30 kg în masticaţia curentă).

Mişcările mandibulei. Mişcările mandibulei se produc prin participarea celor două articulaţii temporo-mandibulare (stîngă şi dreaptă), care sînt simetrice. Mişcările asociate (coordonate) ale celor două articulaţii sînt unice ca varietate în tot organismul.

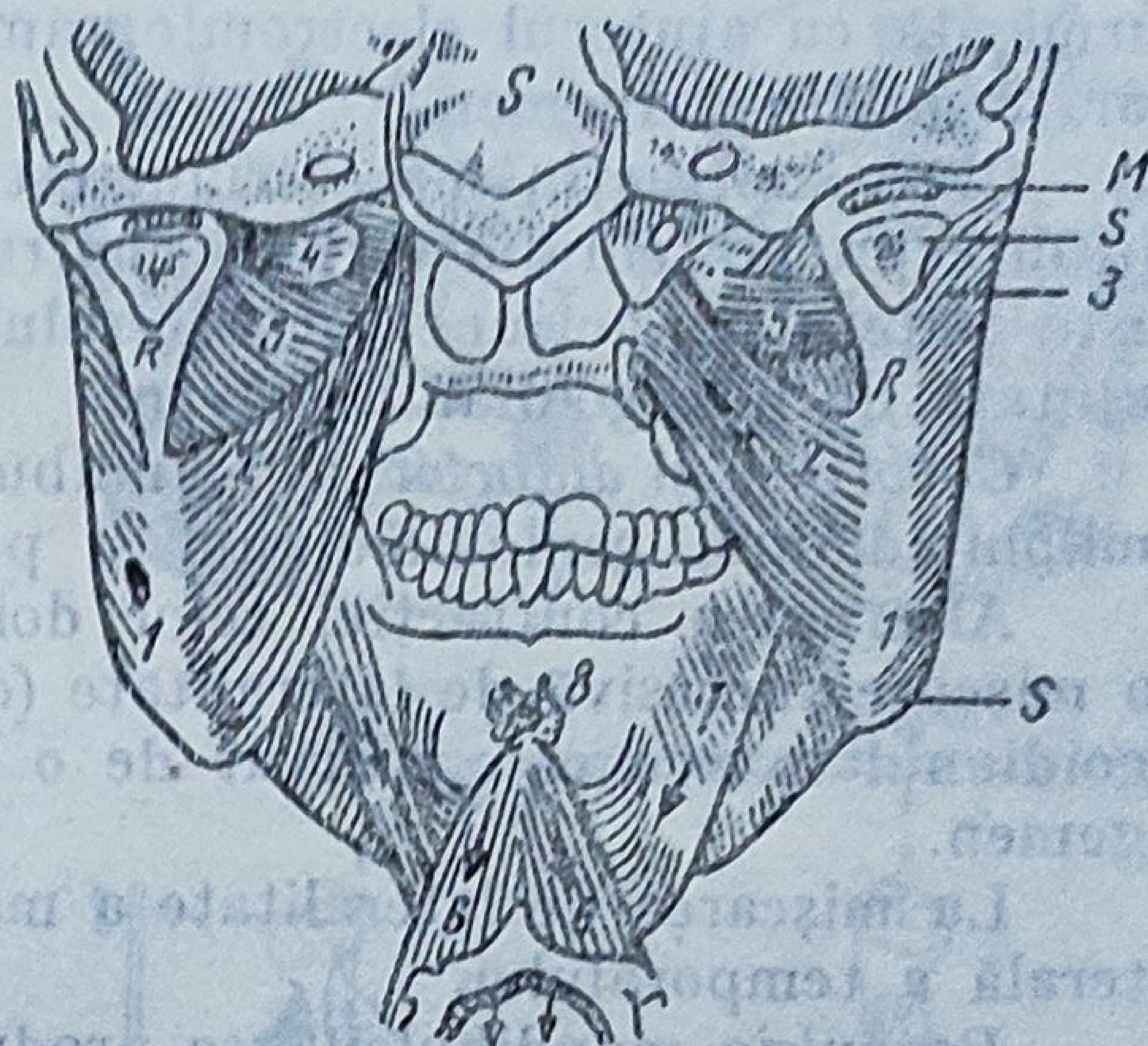
Caracterele anatomice ale articulaţiei temporo-mandibulare sînt determinate de natura alimentaţiei.

La om, care este omnivor, articulaţia temporo-mandibulară permite mandibulei să efectueze mişcări complexe, adecvate pentru mestecarea unor alimente cu proprietăţi foarte variate. Se realizează astfel mişcări de coborîre şi ridicare, de propulsie şi retropulsie, de lateralitate (diducţie) şi circumducţie. În decursul actului masticator, aceste mişcări sînt combinate.

Marea mobilitate a mandibulei şi a limbii îngăduie şi mişcările din decursul vorbirii şi al fonaţiei, în general. Mişcările mandibulei participă şi la deglutiţie.

Eficacitatea mecanică pe care o realizează mişcările mandibulei se datoreşte faptului că punctul de sprijin articular alcătuieşte — împreună cu forţa

Fig. 4.12 — Mușchii mandibulari: 1 — maseter; 2 — pterigoidian intern; 3 — temporal; 4—5 — pterigoidian extern, fasciculul superior și inferior; 6 — geniohioidian; 7 — milohioidian; 8 — genioglos; M — menisc; S — secțiune prin condilul mandibular.



dezvoltată de musculatură și rezistență opusă de alimentele triturate aflate între suprafețele arcadelor dentare — un *sistem de pîrghii*.

Mușchii masticatori. Masticația este efectuată în primul rînd de *mușchii mandibulari* (fig. 4.12), care dezvoltă, ca mușchi masticatori principali, forța necesară pentru prelucrarea mecanică a alimentelor.

În masticație intervin și mușchii *masticatori auxiliari*, cei ai limbii, care plasează alimentele în cavitatea bucală pentru prelucrarea lor între arcadele dentare, cei orofaciali, care mențin saliva și alimentele în cavitatea bucală și pe arcadele dentare.

Mușchii mandibulari. Mișcările mandibulare sînt realizate prin acțiunea combinată a diferiților mușchi care produc ridicarea și coborîrea, deplasarea laterală (diducția), propulsia și retropulsia mandibulei (fig. 4.13).

Mușchii *ridicători* ai mandibulei sînt: maseterul, temporalul (fasciculul anterior și cel mijlociu) și pterigoidianul intern, ridicarea mandibulei fiind rezultatul contracției simetrice a acestor mușchi. Activitatea lor poate fi

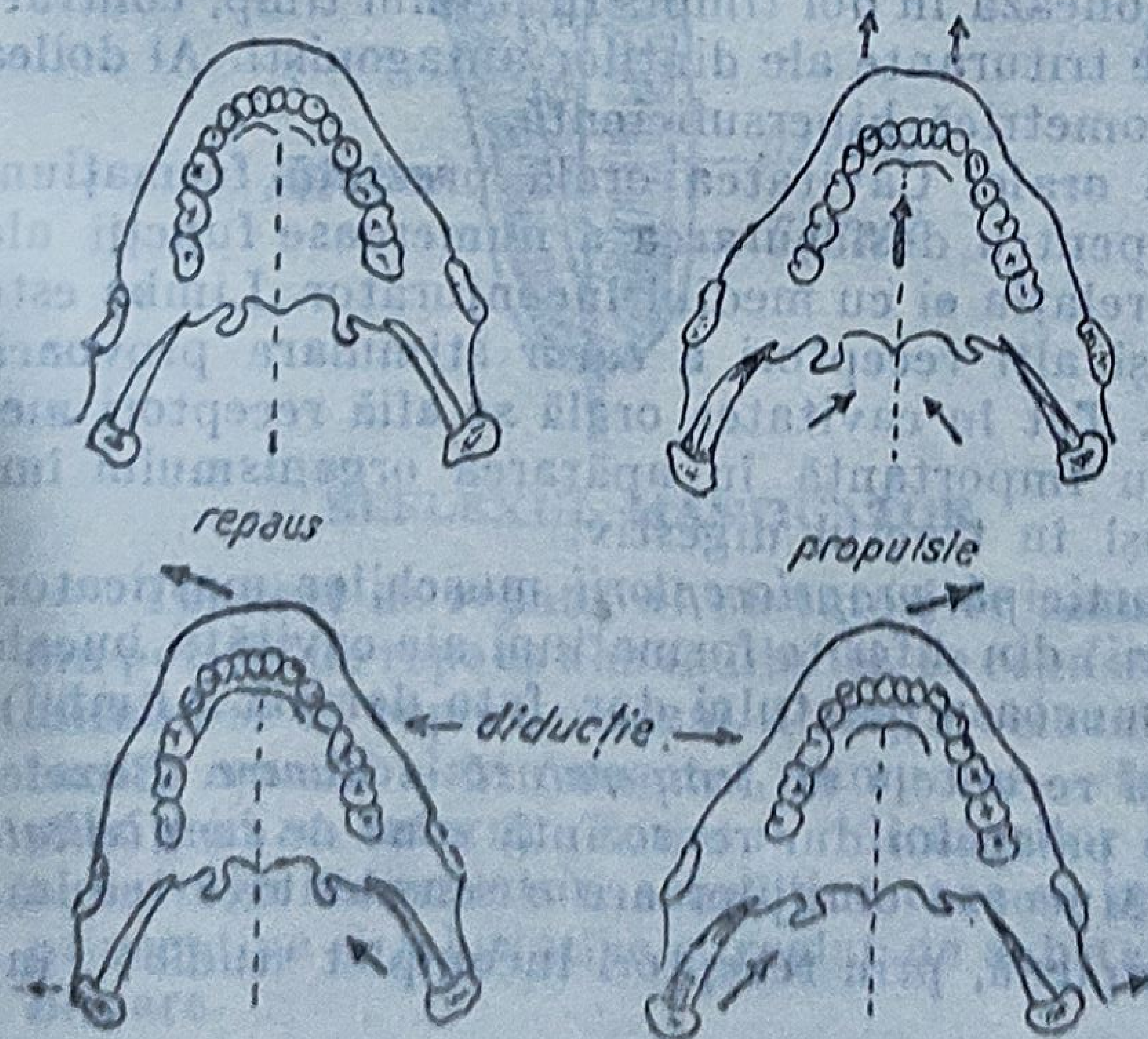


Fig. 4.13 — Mișcările mandibulei

urmărită cu ajutorul electromiogramei. Sînt inervați de nervul mandibular, ram din trigemen.

Cînd contracția maseterului este unilaterală, mandibula este deplasată în direcția mușchiului care se contractă. Dacă rezistența opusă de alimente este puternică, acțiunea maseterului și a celorlalți mușchi ridicători este ajutată de pterigoidianul extern.

Coborîtori și *diductori* al mandibulei sînt : digastricul (pîntecele anterior), milohioidianul, geniohioidianul și pterigoidianul extern.

Alternarea contracției celor doi pterioidieni externi simetrici produce o mișcare succesivă de lateralitate (diducție) (fig. 4.13) a mandibulei. Pterigoidianul extern este inervat de o ramură a nervului mandibular din trigemen.

La mișcarea de lateralitate a mandibulei contribuie și contracția ipsilaterală a temporalului.

Propulsia mandibulei este produsă de contracția simultană a pterigoidienilor interni și externi, iar *retropulsia* de contracția fasciculului mijlociu și posterior al temporalului.

Caracteristicí ale activității musculaturii mandibulare. Activitatea musculaturii mandibulare se încadrează în caracteristicele funcționale ale musculaturii scheletice, fiind o contracție *tetanică*. Forța mecanică dezvoltată prin contracția musculaturii rezultă din numărul de *unități motorii* (o unitate motorie constă din fibrele musculare eferente ramificațiilor unui singur neuron). În felul acesta, contracția unui singur mușchi masticator poate varia în intensitate. Pe de altă parte, forța de mușcătură este rezultatul contracției simultane a mai multor mușchi.

Sistemul de pîrghii realizat de articulații, rezistența opusă între arcade de alimente și de locul de aplicare a forței musculare poate fi de ordinul III, în care forța variază în funcție de poziția alimentului și de ordinul II, în care forța este totdeauna mai mare decît cea realizată de contracția musculară (fig. 4.14).

Unii mușchi masticatori realizează momente mecanice diferite, ca cel temporal format din fascicule care produc o deplasare variată a mandibulei.

Musculatura masticației acționează în doi timpi. În primul timp, contracția ei pune în contact suprafețele triturante ale dinților antagoniști. Al doilea timp constă într-o contracție izometrică hipersuficientă.

Zona receptoare a cavității orale. Cavitatea orală prezintă formațiuni receptoare cu mare importanță pentru desfășurarea a numeroase funcții ale organismului, fapt explicat prin relația ei cu mediul înconjurător. Limba este prevăzută cu muguri gustativi și alți receptori a căror stimulare provoacă salivație și alte reflexe digestive. Tot în cavitatea orală se află receptori mecanici ai reflexului de *vomă*, cu importanță în apărarea organismului împotriva factorilor nocivi pătrunși în tractul digestiv.

La realizarea masticației participă *proprioceptorii* mușchilor masticatori și *presoreceptorii* (mecanoreceptorii) din diferite formațiuni ale cavității bucale (ligamente periodontale, gingii, mucoasa palatului dur, fața dorsală a limbii).

În cavitatea orală se află și receptori de *temperatură* și *durere*. Buzele, vîrful limbii, gingiile și mucoasa palatului dur reprezintă zone de *sensibilitate tactilă* maximă a organismului. Mucoasa obrajilor are o sensibilitate redusă.

Dinții au o sensibilitate complexă, prin receptori incomplet studiați, îndeosebi ai dentinei (fig. 4.15).

urmărită cu ajutorul electromiogramei. Sînt inervaţi de nervul mandibular, ram din trigemen.

Cînd contracţia maseterului este unilaterală, mandibula este deplasată în direcţia muşchiului care se contractă. Dacă rezistenţa opusă de alimente este puternică, acţiunea maseterului şi a celorlalţi muşchi ridicători este ajutată de pterigoidianul extern.

Coborîtori şi *diductori* al mandibulei sînt : digastricul (pîntecele anterior), milohioidianul, geniohioidianul şi pterigoidianul extern.

Alternarea contracţiei celor doi pterioidieni externi simetrici produce o mişcare succesivă de lateralitate (diducţie) (fig. 4.13) a mandibulei. Pterigoidianul extern este inervat de o ramură a nervului mandibular din trigemen.

La mişcarea de lateralitate a mandibulei contribuie şi contracţia ipsilaterală a temporalului.

Propulsia mandibulei este produsă de contracţia simultană a pterigoidienilor interni şi externi, iar *retropulsia* de contracţia fasciculului mijlociu şi posterior al temporalului.

Caracteristici ale activităţii musculaturii mandibulare. Activitatea musculaturii mandibulare se încadrează în caracteristicele funcţionale ale musculaturii scheletice, fiind o contracţie *tetanică*. Forţa mecanică dezvoltată prin contracţia musculaturii rezultă din numărul de *unităţi motorii* (o unitate motorie constă din fibrele musculare eferente ramificaţiilor unui singur neuron). În felul acesta, contracţia unui singur muşchi masticator poate varia în intensitate. Pe de altă parte, forţa de muşcătură este rezultatul contracţiei simultane a mai multor muşchi.

Sistemul de pîrghii realizat de articulaţii, rezistenţa opusă între arcade de alimente şi de locul de aplicare a forţei musculare poate fi de ordinul III, în care forţa variază în funcţie de poziţia alimentului şi de ordinul II, în care forţa este totdeauna mai mare decît cea realizată de contracţia musculară (fig. 4.14).

Unii muşchi masticatori realizează momente mecanice diferite, ca cel temporal format din fascicule care produc o deplasare variată a mandibulei.

Musculatura masticaţiei acţionează în doi timpi. În primul timp, contracţia ei pune în contact suprafeţele triturante ale dinţilor antagonişti. Al doilea timp constă într-o contracţie izometrică hipersuficientă.

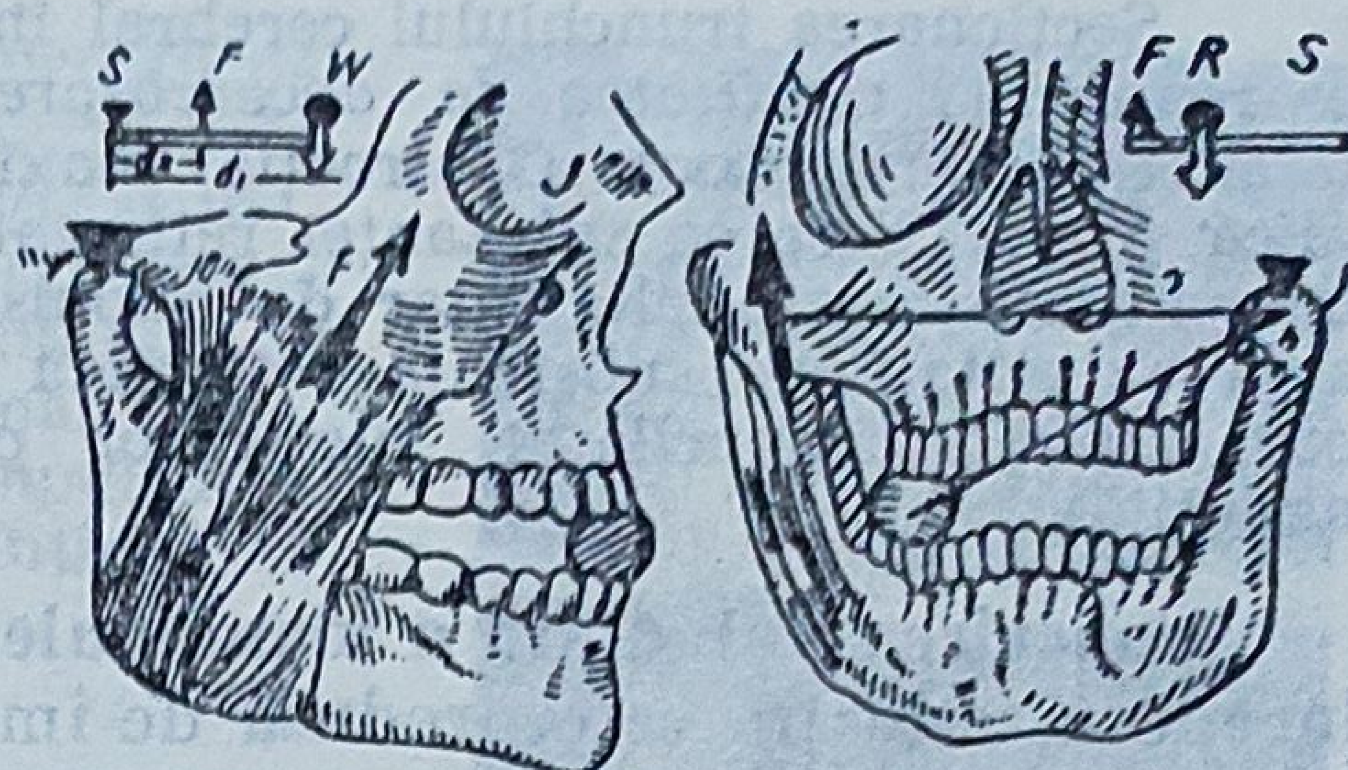
Zona receptoare a cavităţii orale. Cavitatea orală prezintă formaţiuni receptoare cu mare importanţă pentru desfăşurarea a numeroase funcţii ale organismului, fapt explicat prin relaţia ei cu mediul înconjurător. Limba este prevăzută cu muguri gustativi şi alţi receptori a căror stimulare provoacă salivaţie şi alte reflexe digestive. Tot în cavitatea orală se află receptori mecanici ai reflexului de *vomă*, cu importanţă în apărarea organismului împotriva factorilor nocivi pătrunşi în tractul digestiv.

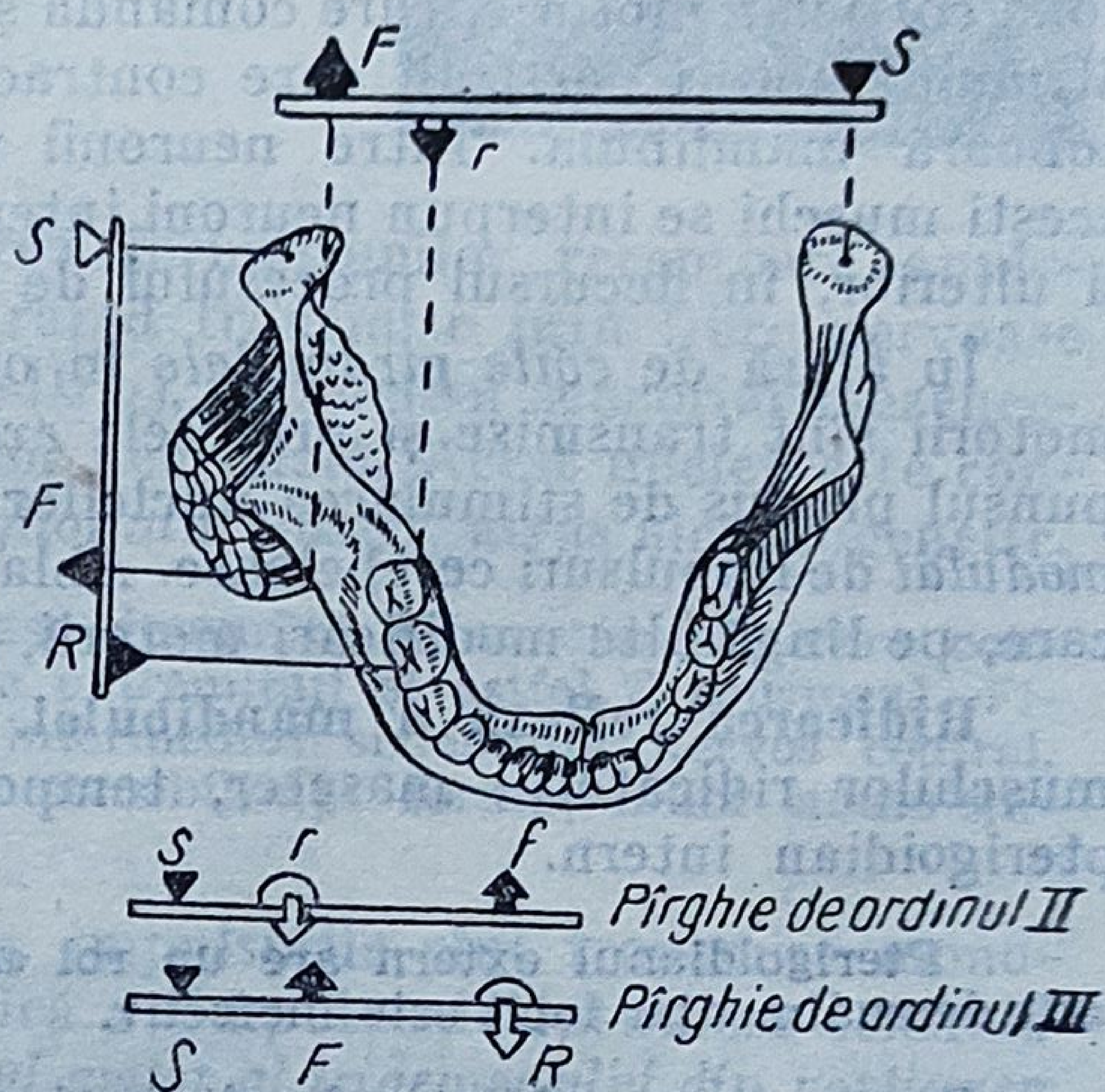
La realizarea masticaţiei participă *proprioceptorii* muşchilor masticatori şi *presoreceptorii* (mecanoreceptorii) din diferite formaţiuni ale cavităţii bucale (ligamente periodontale, gingii, mucoasa palatului dur, faţa dorsală a limbii).

În cavitatea orală se află şi receptori de *temperatură* şi *durere*. Buzele, vîrful limbii, gingiile şi mucoasa palatului dur reprezintă zone de *sensibilitate tactilă* maximă a organismului. Mucoasa obrajilor are o sensibilitate redusă.

Dinţii au o sensibilitate complexă, prin receptori incomplet studiaţi, îndeosebi ai dentinei (fig. 4.15).

Fig. 4.14 — Pîrghii de ordinul III şi II realizate de articulaţia temporo-mandibulară, muşchiul maseter şi pterigoidian intern şi alimentul plasat între arcadele dentare. Articulaţia temporo-mandibulară constituie punctul de sprijin (S), locul de inserţie mandibulară al muşchilor ridicători este punctul de aplicare a forţei (F), alimentele dintre arcadele dentare sînt punctul de aplicare a rezistenţei (după Nagle, Raymond şi Sears, din Silverman, 1959).





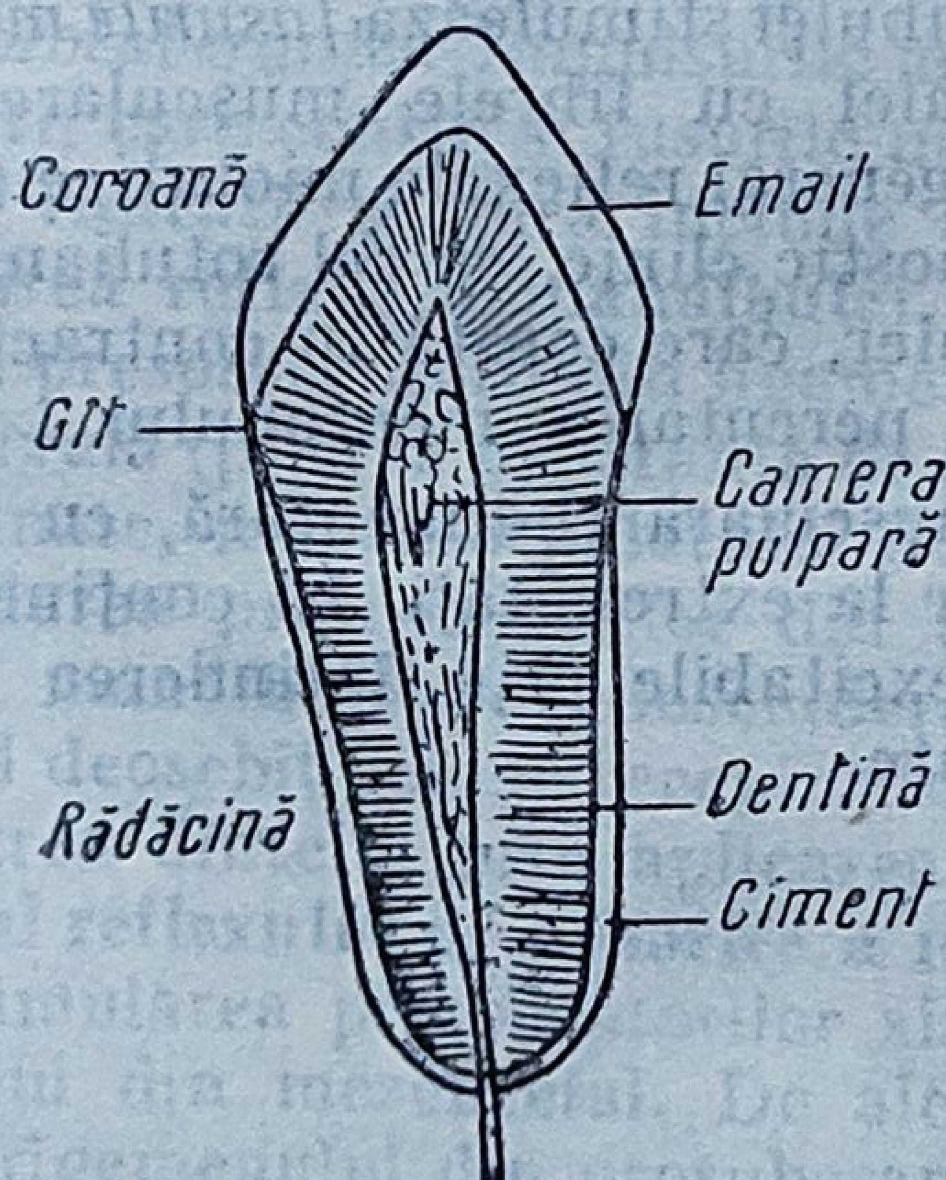


Fig. 4.15 — Structura dintelui.

REFLEXUL MASTICATOR

Tonusul de repaus al elevatorilor mandibulari. Actul masticator începe din poziţia de repaus a mandibulei. În repaus gura este închisă, arcadele dentare aflîndu-se în raport ocluzal. Poziţia ocluzală este realizată de tonusul ridicătorilor mandibulari (maseter, temporal — fasciculul anterior şi mijlociu — şi pterigoidian intern). Tonusul ridicătorilor mandibulari este întreţinut, ca şi al întregii musculaturi scheletice care se opune gravitaţiei, de impulsuri proprioceptive şi labirintice şi reglat de substanţa reticulată facilitatoare şi inhibitoare.

Secționarea trunchiului cerebral între coliculii anterior și posterior prin care se realizează *rigiditatea de decerebrare*, este însoțită și de *trismus* (încleștarea fălcilor) (Sherrington). Contracția maximală a ridicătorilor mandibulari se explică prin eliberarea substanței reticulate facilitatoare (care posedă un tonus permanent, susținut suplimentar de impulsuri labirintice și proprioceptive) de influența exercitată de substanța reticulată inhibitoare (activată de stimuli inhibitori corticali din cîmpurile 4 ale căror conexiuni sînt întrerupte prin secționarea amintită).

Coborîrea voluntară a mandibulei. Deschiderea voluntară a gurii cu care începe masticația este produsă de impulsuri venite prin căile piramidale din zona corticală motorie, care comandă și activitatea celorlalți mușchi scheletici. Stimulii motori corticali care contractă digastricul, milo- și geniohioidianul, coboară mandibula. Între neuronii motori corticali și cei care aferentează acești mușchi se interpun neuroni intercalați. Stimuli motori corticali intervin și ulterior, în decursul procesului de masticație.

În afară de *căile piramidale* în orice moment al masticației impulsurile motorii sînt transmise și prin cele *extrapiramidale*, așa cum rezultă din răspunsul produs de stimularea nucleilor bazali. Actul motor al masticației este *modulat* de impulsuri cerebeloase. Ablația cerebelului produce astazie și ataxie, care, pe lîngă alte modificări motorii, afectează și prehensiunea hranei.

Ridicarea reflexă a mandibulei. Deschiderea gurii produce întinderea mușchilor ridicători : maseter, temporal (fasciculul anterior și mijlociu) și pterigoidian intern.

Pterigoidianul extern are un rol mai puțin important, la unele specii fiind atît de rudimentar încît este inefectiv.

Distensia mușchilor coborîtori ai mandibulei stimulează *fusurile musculare*, formațiuni proprioceptoare inserate paralel cu fibrele musculare striate (extrafuzale). Întinderea lor provoacă în general reflexele miotatice (inclusiv cele tendinoase, explorate în scop de diagnostic clinic, ca cel rotulian, ahilian etc.). Un reflex tendinos este și cel mentonier, care constă în contracția mușchilor ridicători după întinderea lor prin percutarea mentonului.

Fusul muscular este o fibră striată musculară rudimentară, cu caracter embrionar, cu striații fruste, prezente doar la extremități. El conține formațiuni receptoare anulo-spirale (fig. 4.16) excitabile prin întinderea care se produce odată cu cea a musculaturii striate.

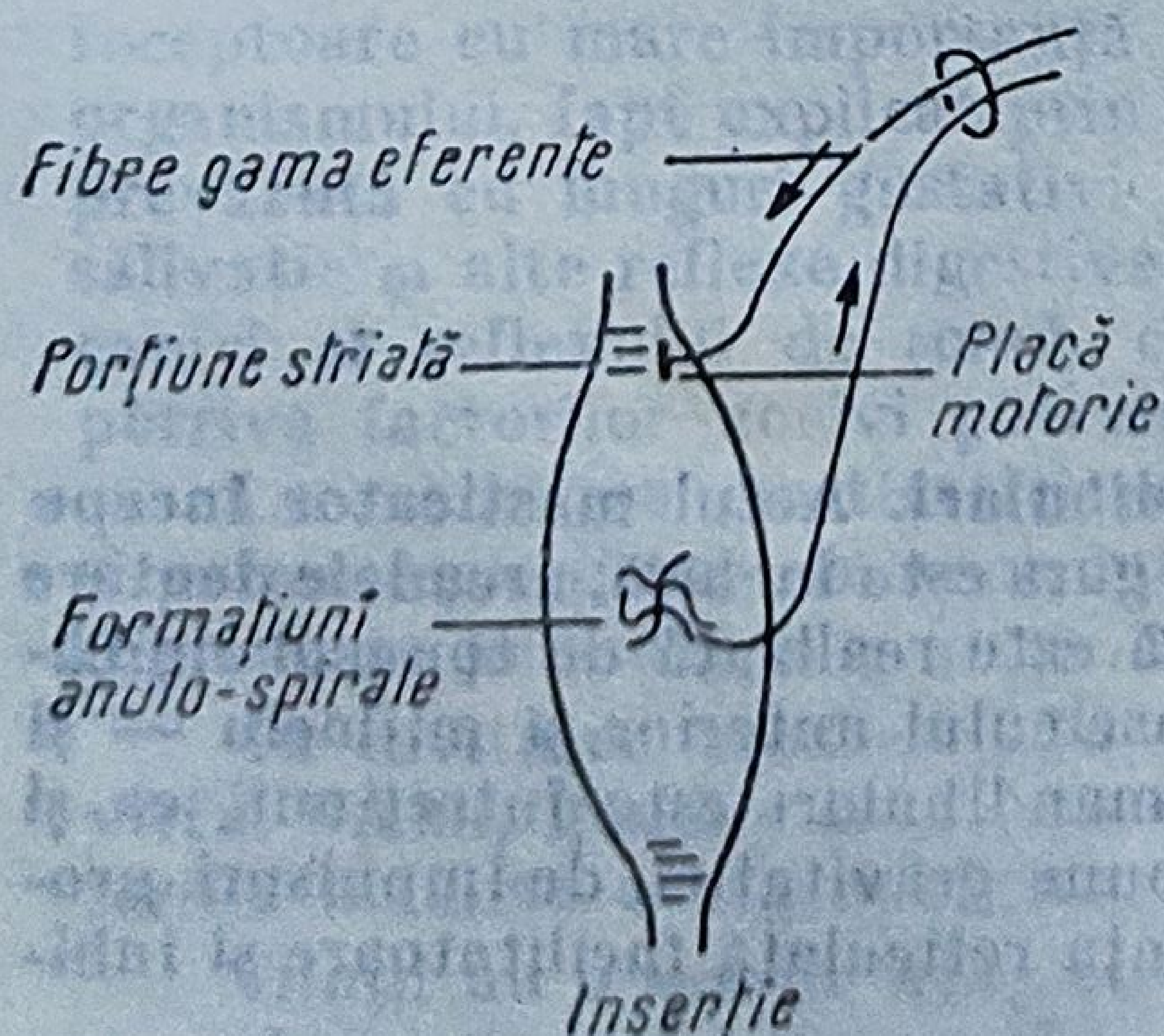
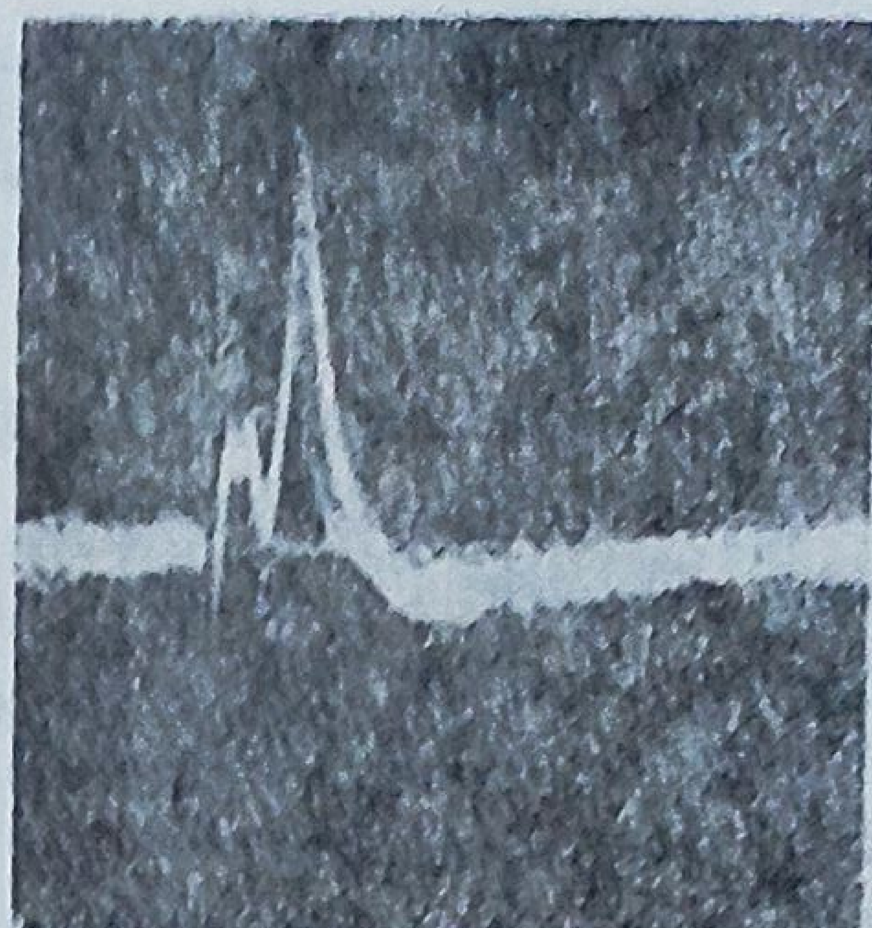


Fig. 4.16 — Fus muscular.

Fig. 4.17 — Reflex miotatic, monosinaptic. Curenţii de acţiune culeşi de pe nervul mandibular (mixt) prin stimulare cu microelectrozi a nucleului senzorial mezencefalic trigeminal. Prima undă pozitivă este obţinută prin răspîndirea antidromică a stimulului pe nervul senzorial. A doua, de amplitudine mai mare, este produsă de nervul motor, după ce impulsul a străbătut o sinapsă, astfel cum rezultă din întîrzierea în jur de 0,7 msec.



Impulsurile generate prin stimularea formaţiunilor receptoare anulospirale din ridicătorii mandibulari sînt rapid transmise prin fibre nervoase aferente (de tip I a, cu diametrul de 8—10 μ), la nucleul senzorial mezencefalic al trigemenului, unde se află soma lor neuronală. Acest nucleu este considerat a fi un *omolog mezencefalic al ganglionului Gasser*, atras aici filogenetic.

La fusul muscular acced fibre nervoase denumite gama eferente care contractă formaţiunea striată rudimentară de la extremităţi şi astfel îl scurtează. Fibrele gama eferente sînt stimulate prin intermediul sistemului nervos central. Scurtarea fusului muscular coboară pragul sensibilităţii formaţiunilor anulo-spirale, şi reflexul este mai uşor declanşat.

De la nucleul senzorial mezencefalic, impulsurile sînt transmise monosinaptic, aşa cum rezultă din valoarea mică a timpului de întîrziere centrală (0,7 msec) a reflexului (fig. 4.17), *la nucleul motor al trigemenului din porţiunea rostrală a protuberanţei*. Impulsurile motorii sînt transmise muşchilor ridicători mandibulari, care conţin şi fusurile musculare ce au fost stimulate. Mandibula este astfel ridicată şi gura include alimentele introduse.

Coborîrea reflexă a mandibulei. Alimentele incluse în cavitatea bucală stimulează presoreceptorii din ligamentele periodontale, pulpă, dentină, mucoasa gingivală (pînă la o distanţă de 5—6 mm de marginea liberă), ţesuturile moi învecinate, mucoasa palatului dur şi suprafaţa dorsală a limbii.

Stimularea presoceptorilor din aceste formaţiuni iniţiază un reflex de coborîre a mandibulei, de deschidere a gurii.

Un rol deosebit revine receptorilor din ligamentele periodontale stimulate de deplasarea dintelui prin aplicarea presiunii mecanice.

Centrul reflexului de coborîre a mandibulei (fig. 4.18). Impulsurile generate de stimularea presoceptorilor sînt transmise tot la nucleul senzorial al trigemenului din mezencefal. De aici sînt transmise neuronilor din nucleul motor al trigemenului din protuberanţă. Centrul nervos este format probabil din două sinapse, aşa cum rezultă din întîrzierea centrală de 1,7 msec. De la zona motorie neuronală, impulsul este transmis prin nervul mandibular la muşchii coborîtori ai mandibulei : pîntecele anterior al digastricului, milo- şi geniohioidian. Răspunsul motor este deci prompt, ceea ce, pe lîngă că asigură deschiderea cavităţii bucale, protejează arcadele dentare de o suprasolicitare mecanică.

Impulsul generează în zona motoneuronală a coborîtorilor, la început, un potenţial excitator postsinaptic (PEPS) ce este o uşoară depolarizare, urmat de un potenţial de vîrf, de activare neuronală. O dată cu PEPS din motoneuronii coborîtorilor mandibulari, în motoneuronii ridicători apare

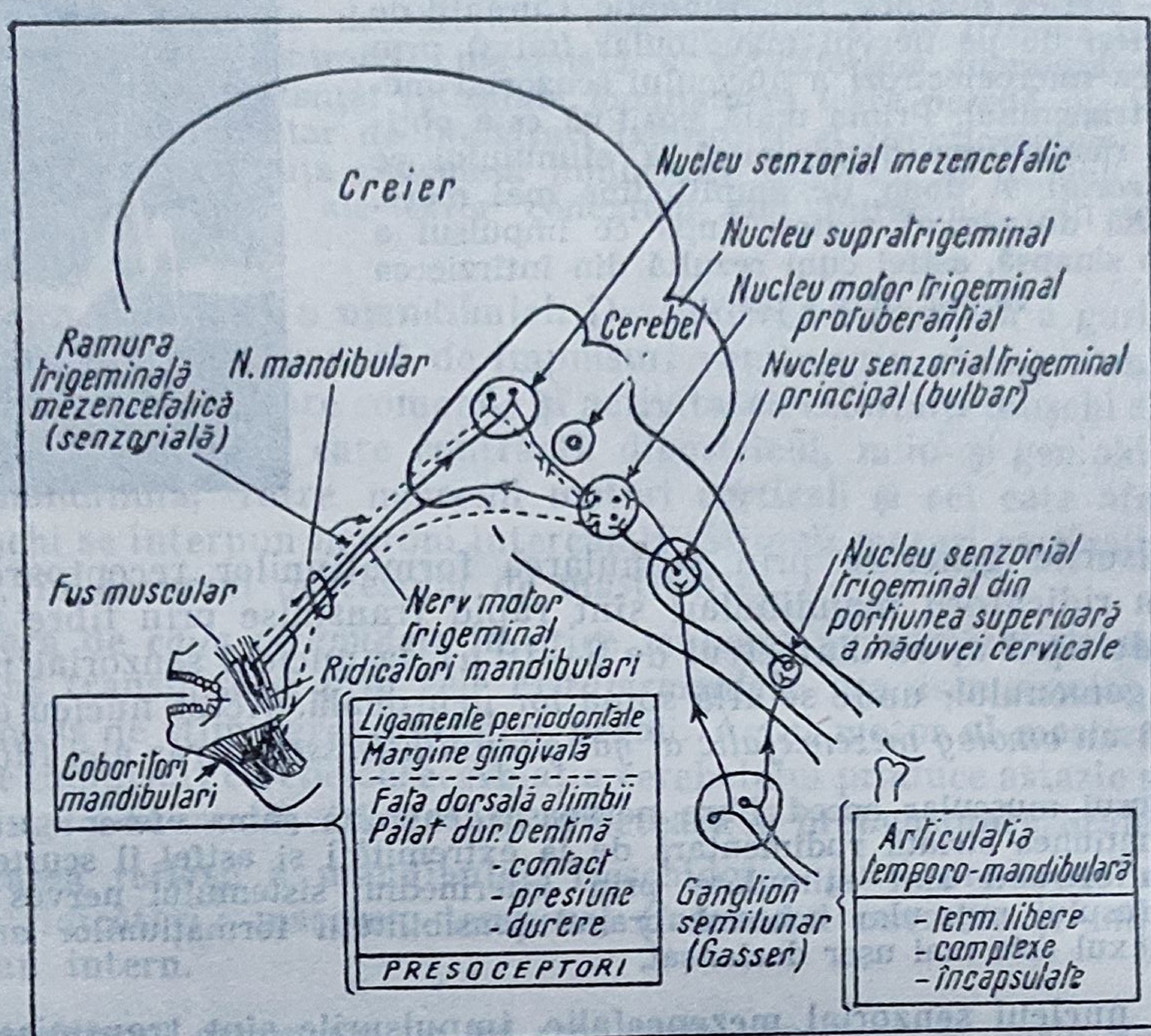


Fig. 4.18 — Căile reflexului masticator. Linii continue subțiri : reflexul de ridicare a mandibulei ; linii întrerupte : reflexul de coborîre a mandibulei ; linii groase dreapta : căile senzoriale din articulația temporo-mandibulară cu soma neuronală în ganglionul Gasser, artificial desemnat separat de ramurile senzoriale și motorii ale ridicătorilor și coborîtorilor mandibulari, prin care acestea doar trec, pentru a-i diferenția importanța.

un potențial inhibitor postsinaptic (PIPS) (o hiperpolarizare), crescîndu-le astfel pragul excitabilității.

Prin acest mecanism între cei doi nuclei este realizat un raport de inducție negativă, prin care este coordonată activitatea motorie a coborîtorilor și ridicătorilor mandibulari, mușchi antagoniști, în sensul că activitatea neuronilor coborîtori crește pragul excitabilității celor ridicători și invers.

Coborîrea mandibulei are loc fără intervenția unui reflex miotatic, așa cum reiese din absența fusurilor musculare în digastric și din raritatea lor în ceilalți coborîtori, ceea ce corespunde cu extensia limitată la contactul arcadelor dentare a acestei grupe de mușchi. Ei nu sînt niciodată întinși.

Activitatea motorie a mandibulei este controlată și de *impulsuri proprioceptive de la articulația temporo-mandibulară*, care limitează mișcările, readaptează masticația după intervenții ondotologice și transmite impulsuri de durere. Impulsurile sînt transmise la nucleul senzorial principal al trigemenului din bulb prin prelungiri ale neuronilor cu soma în ganglionul Gasser.

Organizarea somatotopă a nucleului masticator senzorial mezencefalic. Așa cum rezultă din investigații efectuate cu ajutorul microelectrozilor, zonele mezencefalice senzoriale ale neuronilor presoceptivi din ligamentele periodontale și ale celor proprioceptivi din fusurile musculare sînt organizate somatotopic.

Astfel rostro-caudal, în mezencefal sînt înșirați în ordine neuronii presoceptivi și proprioceptivi din maseter, temporal și pterigoidianul intern.

Somele neuronilor proprioceptivi reprezintă, după anumite aprecieri cca 79% din totalul proiecțiilor reperate.

Nucleul supratrigeminal. Nucleul supratrigeminal este așezat între nucleul senzorial mezencefalic și cel protuberențial motor al trigemenului (Lorente de No, 1922). Acesta este un nucleu integrator al masticației. El posedă some neuronale activate atît de stimularea presoceptorilor, cît și a proprioceptorilor intrafusali, deci de impulsuri cu semnificație motorie diferită. Alte some neuronale pot fi activate de stimuli din presoceptori periferici distanțați din zone diferite, de exemplu, din palatul moale și din dinte, care converg spre un singur neuron, de unde au în continuare o cale finală comună. Unele some sînt stimulate de anumiți stimuli și inhibate de alții, iar altele încetează descărcările spontane, printr-un proces de inducție. Rezultă importantul rol coordonator al acestui centru, care contribuie la marea complexitate a micșărilor masticatorii. Acestea depind și de o multitudine de alte relații centrale.

Nucleul supratrigeminal are și alte funcții motorii. Celulele neuronale masticatorii sînt mai dese în porțiunea anterioară a nucleului supratrigeminal, mai rare în cea mijlocie și absente în cea posterioară.

Alți centri masticatori. Complexitatea reflexului masticator este unică în tot organismul. Intervenția centrilor motori corticali, protuberențiali, mezencefalici, ai cerebelului, ai nucleilor bazali importantă, în general, pentru realizarea actelor automate, nu epuizează întreaga complexitate a reflexului masticator, neegalată de nici o altă funcție motorie. Actul masticației este integrat în reflexele alimentare, așa cum reiese chiar din semnificația lui. Este concludent din acest punct de vedere că stimularea amigdalei, care face parte din sistemul limbic, cu rol important de integrare a proceselor emotivo-instinctuale în general, și a nucleului ventromedial al hipotalamusului, în care este situat și centrul sațietății, determină mișcări mandibulare cu caracter mai mult sau mai puțin tipic de masticație. Activitatea motorie a centrilor masticatori este influențată și de statusul umoral al organismului, cum rezultă din amplificarea potențialului postsinaptic motor al mușchilor ridicători în hipoglicemie și scăderea lui în hiperglicemie.

Valoarea funcțională a masticației

Masticația are rolul de a prelucra mecanic hrana, printr-un proces de tăiere, zdrobire și măcinare. Concomitent masticația contribuie și la insalivarea bolului alimentar. Masticația pregătește alimentele pentru digestia chimică. Durata masticației depinde de natura alimentelor și de educație (obișnuință) (Dahlberg). Masticația bună favorizează digestia, poate nu însă în măsura admisă, pentru că glandele digestive secretă în general un exces de enzime. O dantură proastă afectează însă starea de nutriție, mai degrabă în urma unei selecții pe criteriul calităților mecanice și nu gustative, eliminîndu-se unele alimente valoroase. Totuși este clar că o masticație bună favorizează o digestie bună, printre altele și pentru că prezența alimentelor în cavitatea bucală pregătește reflex întregul sistem digestiv, anticipînd o serie de reacții (secreția reflexă de suc gastric, pancreatic ș.a.).

DEGLUTIȚIA

Masticația și insalivația transformă alimentele în bol. Acesta este transportat prin deglutiție din gură în stomac printr-o succesiune de contracții musculare.

Metode de investigație. Deglutiția poate fi studiată prin diferite metode. Timpul faringian al deglutiției poate fi identificat de exemplu prin simpla inspecție, deglutiția fiind semnalizată de deplasarea laringelui, ce poate fi înscrisă prin *laringogramă*. Înaintarea alimentelor de-a lungul esofagului poate fi urmărită la unele specii (de exemplu la girafă) inspectînd regiunea anterioară a gîtului. Prin ascultație, la om, dorsal, în stînga apofizei transverse a vertebrei T_{11}, se poate auzi impactul hranei lichide cu cardia. Substanțele radioopace permit urmărirea radiologică a deglutiției prin radioscopie, radiografie sau radiocinematografie. Prin introducerea unor balonașe cu aer conectate la un sistem de înregistrare este posibilă urmărirea diferitelor faze ale deglutiției. Acestea pot fi înregistrate mai bine cu ajutorul *manometriei*, prin introducerea unor catetere cu orificii terminale, metodă prin care se evită stimulul suplimentar pe care îl produce distensia unui balon. Diferite zone esofagiene pot fi vizualizate prin fibroscopie.

Cîmpul receptor al deglutiției. Deglutiția este inițiată de contactul alimentelor cu cîmpul receptor oro-faringian (fig. 4.19) situat în mucoasa de la baza limbii, a palatului moale, stîlpilor anteriori ai amigdalelor, regiunii faringiene învecinate, precum și de stimularea mecanică a esofagului (Danielopolu, 1924).

Nervii aferenți sînt ramuri din *glosofaringian, trigemen, vag.*

Centrul deglutiției se află situat în bulb, bilateral, în substanța reticulată, la 2 mm dorsal pe polul superior al olivei inferioare. Centrul deglutiției este corelat cu suptul, respirația și vorbirea. Mușchii ce participă la deglutiție se contractă programat, într-o secvență ordonată (fig. 4.20).

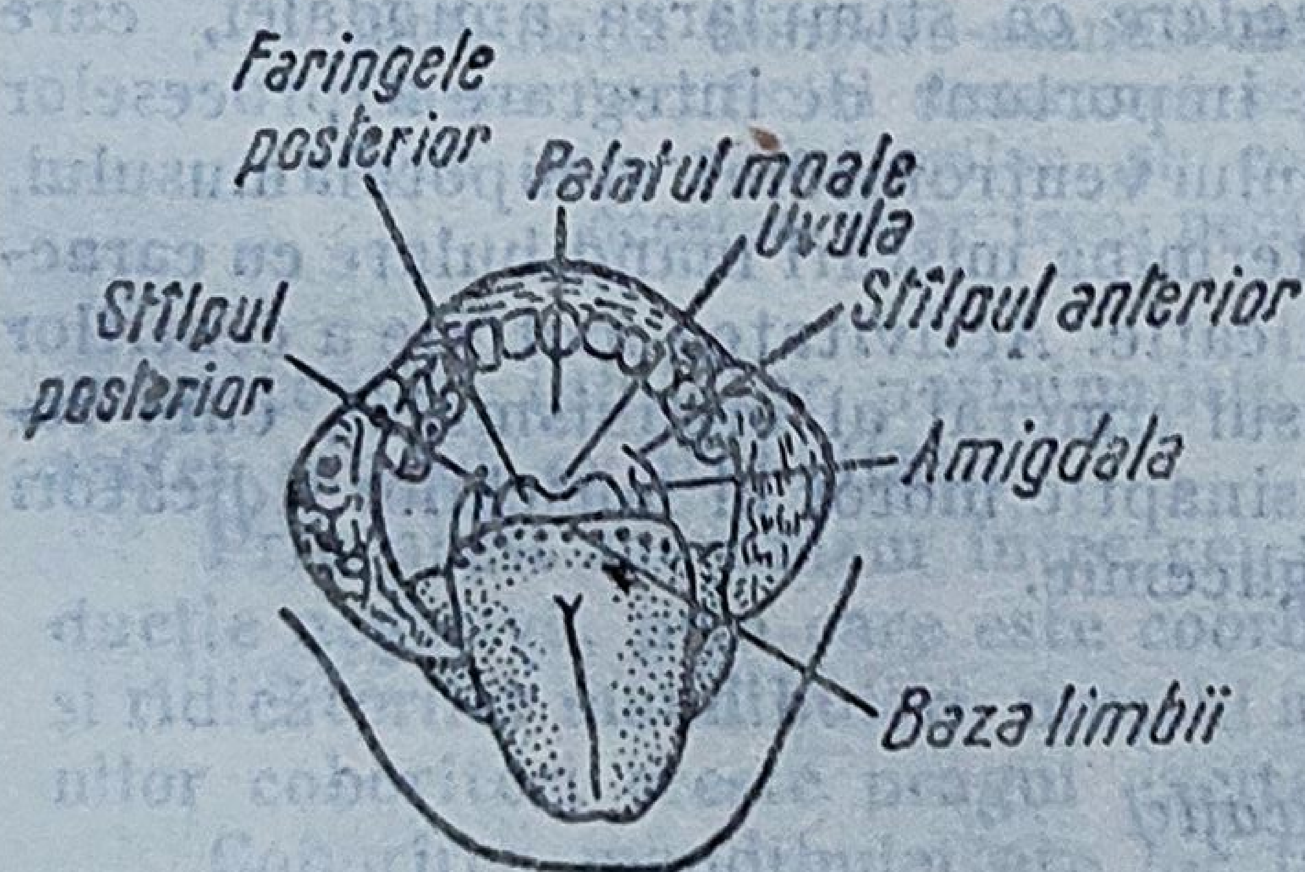


Fig. 4.19 — Cîmpul receptor al reflexului de deglutiție (Starling și Evans).



Fig. 4.20 — Contracția succesivă a musculaturii deglutiției, reprezentată schematic după electromiogramă (după Doty și Bosma).

Căile eferente sînt asigurate de hipoglos, nerv motor pentru mușchii limbii, trigemen, facial, glosofaringian și vag, care intervin în cei trei timpi ai deglutiției.

Timpul bucal

Deglutiția se desfășoară în trei timpi, bucal, faringian și esofagian (Magendie, 1808). Timpul bucal al deglutiției asigură trecerea bolului alimentar din cavitatea bucală în faringe. La el participă mușchii externi (milohioidian, stiloglos, palatoglos, hioglos) și interni ai limbii. Contracția mușchilor externi deplasează limba îndărăt și o aplică prin milohioidian pe bolta palatină. Limba este împinsă brusc, ca un piston, spre faringe, unde bolul este și aspirat printr-o presiune negativă de 20 cm apă ce apare în acest moment.

Timpul faringian

Faringele (12—14 cm) se întinde de la porțiunea bazilară a occipitalului pînă la marginea inferioară a cartilajului cricoid.

Este format din *nasofaringe*, *orofaringe* și *hipofaringe* (faringe laringian). Faringele comunică cu canalul velofaringian, cavitatea orală, orificiul laringian și esofag. În structura lui intră cartilagii (epiglotic, aritenoid, cuneiform, cricoid ș.a.), ce servesc de suport pentru inserția musculaturii.

Musculatura faringelui. Faringele este format din musculatură striată extrinsecă și intrinsecă. Musculatura *extrinsecă* este formată din mușchi ce ridică și întind palatul moale și mușchi ce închid laringele.

Musculatura *intrinsecă* este formată din constrictorii faringieni superior, mijlociu și inferior. În structura constrictorului faringian inferior intră și mușchiul cricofaringian, ale cărui fibre orizontale fac parte din sfincterul esofagian superior. Fibrele vagale care îi inervează își au originea în nucleul ambiguu, fiind somatomotorii, corespunzător cu structura lor striată.

Mușchii faringieni sînt în general bogat inervați, relația dintre nerv și fibre fiind mai mare chiar decît a mușchilor oculari, ceea ce asigură deglutiției faringiene și o reglare foarte fină. Contracția mușchilor faringieni poate fi astfel strict și rapid coordonată, inclusiv cu respirația și vorbirea. Afectarea coordonării, din diferite cauze, produce disfagie, regurgitare nazală sau angajarea conținutului faringian pe căile laringiene.

Prin timpul faringian al deglutiției bolul alimentar trece din cavitatea bucală în esofag. Deplasarea bolului spre esofag are loc prin contracția peristaltică a mușchilor faringieni. Regurgitarea spre cavitatea bucală este împiedicată de contracția musculaturii ce a provocat timpul bucal ; spre cavitatea nazală, de ridicarea palatului moale, prin contracția ridicătorului și tensorului palatin și a mușchilor faringieni ; spre căile respiratorii de contracția mușchilor faringieni și tirohioidian ce ridică orificiul laringian și îl plasează la adăpostul epiglotei și al rădăcinii limbii, și de contracția concomitentă a mușchilor aritenoizi, care apropie corzile vocale.

Bolul este îndreptat astfel spre esofag, unde ajunge în timp de cca o secundă. Unda peristaltică a m. faringieni, care se propagă prin nasofaringe, orofaringe și hipofaringe, cu o viteză de 15 cm/sec., ajunge la nivelul sfincterului esofagian superior în 0,67 sec.

Timpul esofagian

Din faringe bolul alimentar ajunge în esofag. Esofagul este un organ muscular tubular de cca 25 cm lungime. De la arcadele dentare la sfincterul esofagian inferior distanța este de 40 cm. Activitatea esofagului este stimulată de ingestia alimentelor. În esofag se disting trei porțiuni cu importanță funcțională diferită, sfincterul esofagian superior, corpul esofagului și sfincterul esofagian inferior.

Sfincterul esofagian superior (SES) este o zonă de 2—4 cm de presiune mai mare dintre faringe și corpul esofagian. În structura lui intră constrictorul faringian inferior, prin componenta orizontală a mușchiului cricofaringian.

Prin deglutiție presiunea în faringe crește și unda contractilă se deplasează rapid spre SES, care se deschide. Apoi SES se închide și urmează o undă peristaltică esofagiană (fig. 4.21).

Corpul esofagului este un organ tubular delimitat de musculatură striată și netedă, inegal repartizată la diverse specii. La om porțiunea cervicală este formată exclusiv din musculatură striată, cea mijlocie din musculatura mixtă și cea inferioară din musculatura netedă.

Musculatura esofagiană este dispusă în două straturi: longitudinal, extern și circular, intern. În porțiunea superioară, stratul longitudinal este organizat în fascicule, care se subțiază spre porțiunea inferioară. Stratul circular se îngroașă spre porțiunea inferioară și prezintă o structură elicoidală.

Datorită faptului că tonusul lui este scăzut, în repaus esofagul este gol sau poate conține aer sau alte substanțe. Aerul sau lichidul pe care îl conține este un rest din cel ingurgitat sau regurgitat din stomac.

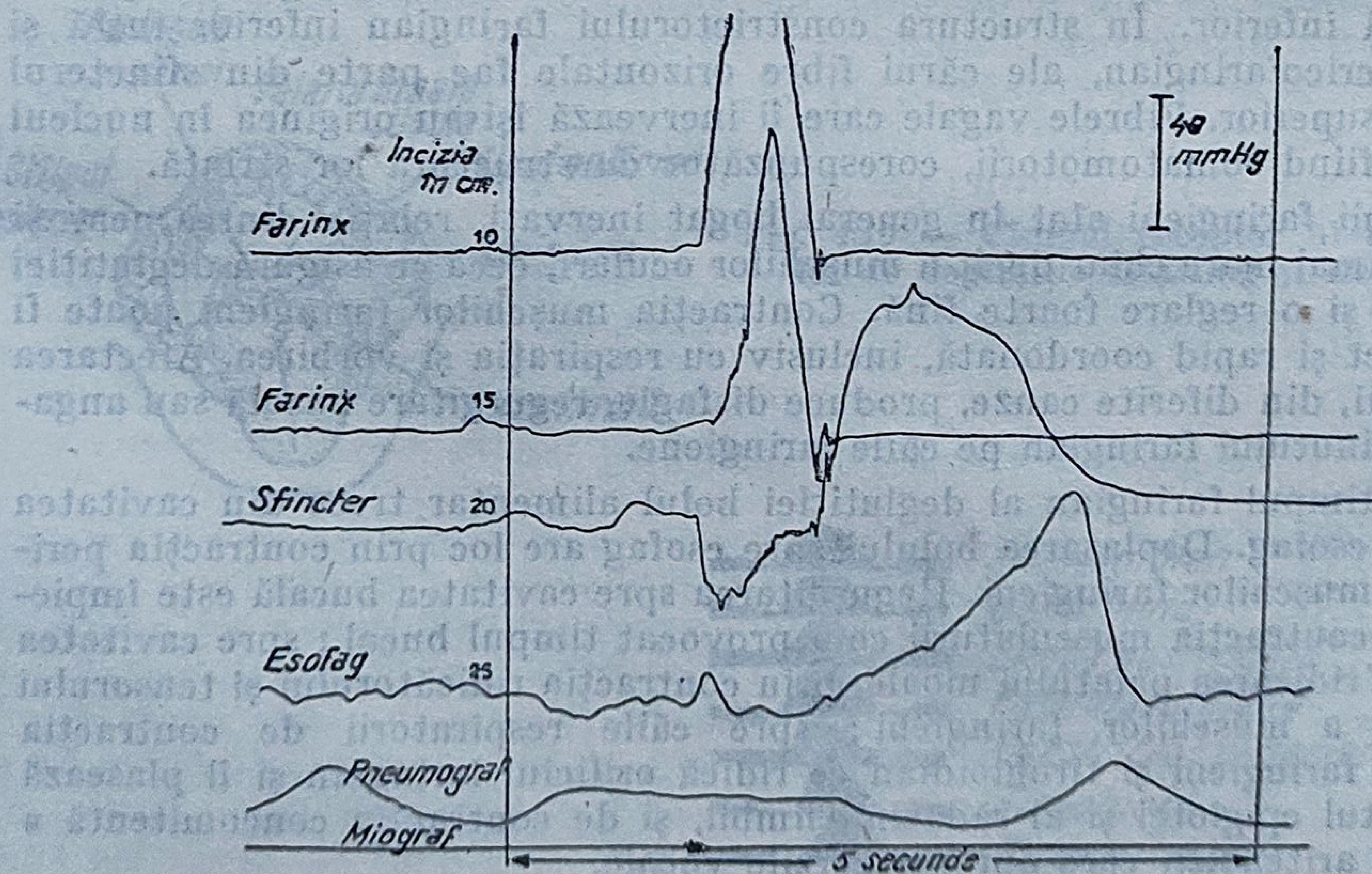


Fig. 4.21 — Presiunile din faringe și esofag în timpul deglutiției. Contracția faringelui este urmată de relaxarea sfincterului (joncțiunii) faringo-esofagian după care acesta se contractă. Închiderea lui este urmată de o contracție peristaltică esofagiană (Code, din Davenport, 1971).

Undele peristaltice. Deplasarea bolului alimentar de-a lungul esofagului este determinată de unde peristaltice. Undele peristaltice ale esofagului sînt produse de contracţia musculaturii circulare care se deplasează din aproape în aproape cranio-caudal, de la SES la sfincterul esofagian inferior. Deplasarea bolului este ajutată şi de contracţia musculaturii longitudinale, care scurtează esofagul. Există unde peristaltice *primare*, iniţiate reflex prin centrul deglutiţiei, şi *secundare*, produse prin stimularea mecanică locală prin conţinutul esofagian (Danielopolu, 1924).

Deplasarea conţinutului esofagian în special a substanţelor lichide este influenţată de presiunea buco-faringiană şi de gravitaţie, depinzînd astfel într-o anumită măsură de poziţia corpului. Viteza de deplasare a bolului depinde de consistenţa lui.

Peristaltica esofagiană este mai plastică decît a faringelui, care acţionează după legea „tot sau nimic". Ea se mulează pe calităţile bolului.

Pe *esofagogramă*, prin care se înregistrează modificările intraesofagiene de presiune, apare la început o deflexiune negativă. Aceasta se explică prin tracţiunea longitudinală a esofagului produsă de ancorarea lui bilaterală, hioido-laringiană şi diafragmatică. Acest mecanism este argumentat de prezenţa mai evidentă a undei de presiune negativă la extremităţile esofagului. Presiunea negativă cuprinde concomitent întregul esofag şi nu are în consecinţă un caracter peristaltic. Urmează o undă pozitivă ce este peristaltica care înaintează cranio-caudal sub formă de platou (fig. 4.22). Ea este urmată de o a treia undă, care corespunde cu timpul mecanic principal al peristalticei.

Unda peristaltică începe la nivelul SES şi se propagă fără întrerupere de-a lungul întregului esofag. Se încetineşte în cele două treimi inferioare datorită tranziţiei de la musculatura striată, cu o contracţie rapidă, la cea netedă. În porţiunea distală a esofagului, în apropiere de sfincterul esofagian inferior, înaintarea peristalticei poate fi chiar temporar oprită.

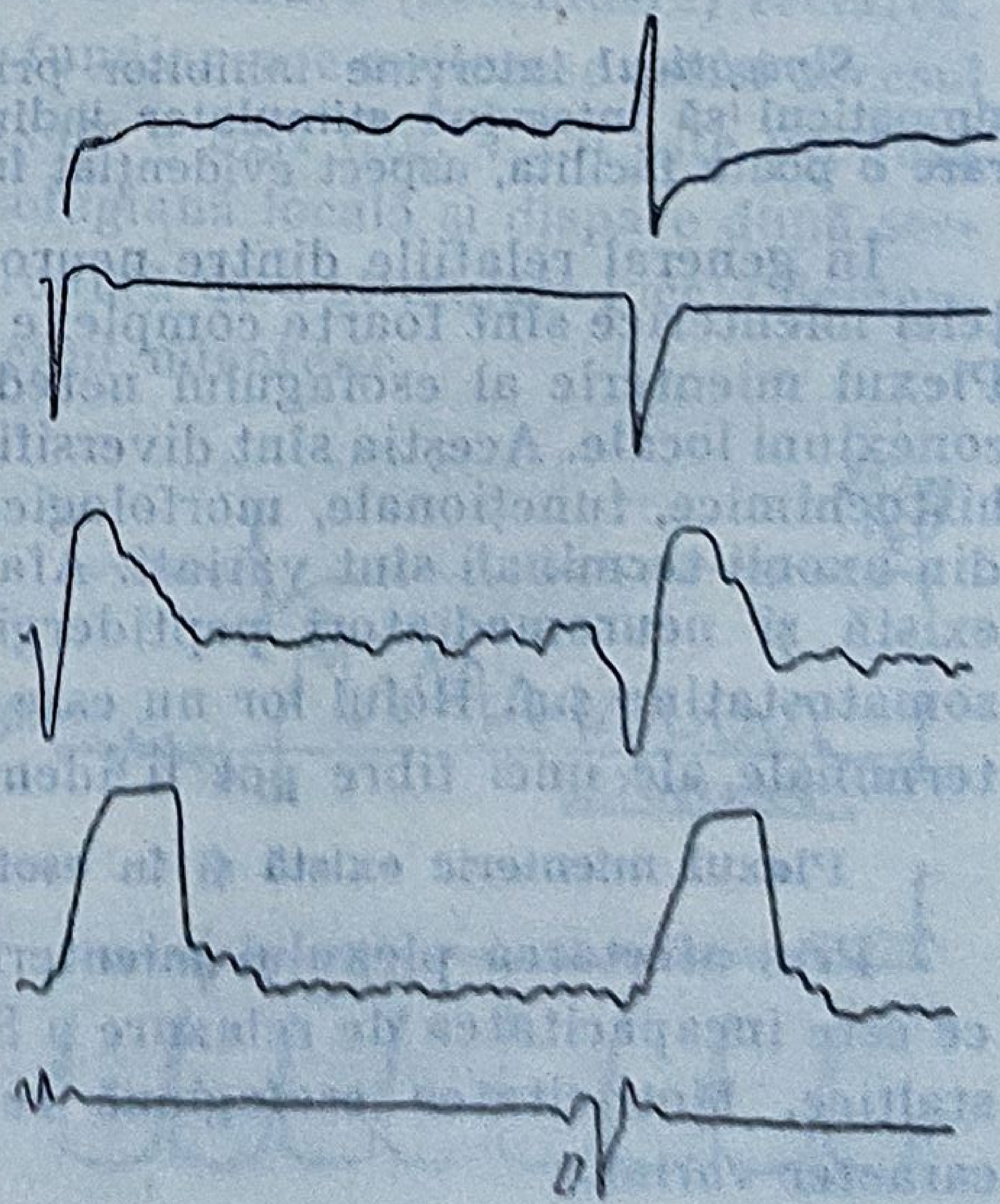


Fig. 4.22 — Esofagogramă. Unda peristaltică înregistrată sincron, cu catetere în diferite poziţii. Traseele de sus caracteristice pentru contracţia musculaturii striate din care este format esofagul în porţiunea superioară şi cele de jos pentru cea a musculaturii netede. D — momentul deglutiţiei înregistrat prin laringogramă (Vlad C.).

Intervalul între deglutiție și accesul bolului în stomac variază în funcție de consistența lui. Lichidele străbat esofagul într-o secundă, semilichidele în cîteva secunde (4—15 secunde).

Esofagul prezintă uneori și contracții staționare *terțiare* care sînt neperistaltice și au o formă variabilă, fiind expresia unui substrat anatomo-funcțional deficitar. Contracțiile staționare ale esofagului pot fi surprinse în împrejurări diferite, la examenul radiologic, după deglutiție, sau pe esofagul *in vitro*. Ele apar îndeosebi la oameni în vîrstă. Constau în contracții anulare, uneori localizate, alteori neregulate, de distorsiune cîteodată helicoidală la nivelul esofagului distal. Bogăția informațiilor și fantezia cu care acestea au fost descrise se contrastează cu cunoștințele privind mecanismul prin care se produc.

Contracțiile antiperistaltice. Ocazional la om pot fi surprinse unde scurte antiperistaltice, cu deplasare orală. Ele nu contribuie la refluxul esofagian, care este produs prin alt mecanism, prin creșterea presiunii intragastrice și contracția nepropulsivă a esofagului distal.

La rumінante antiperistaltica esofagiană constituie un timp fiziologic al digestiei. Ea a fost încă (după Ingelfinger, 1958) surprinzător de puțin studiată.

Controlul nervos al peristalticei esofagiene. Esofagul primește inervație somatică și vegetativă, parasimpatică, prin vag, și simpatică.

Inervația somatică aferentează musculatura striată din partea superioară a esofagului. Este formată din fibre somatice motorii ale vagului cu origine în nucleul ambiguu din bulb, ce se termină în intimitatea musculaturii printr-o placă motorie, fără o sinapsă prealabilă, unde se eliberează ACh, ce acționează pe receptori nicotinici (blocați de curară).

Inervația vagală a esofagului pentru musculatura netedă își are originea în nucleul dorsal. Fibrele vagale ajung în plexul mienteric (Auerbach), situat între cele două straturi ale musculaturii esofagiene. Aici fac sinapsă cu al doilea neuron periferic ce se termină în intimitatea musculaturii. Excitația este mediată de al doilea neuron, ce poate fi colinergic sau de altă natură, necolinergică și neadrenergică.

Simpaticul intervine inhibitor prin beta-receptori. Există și posibilitatea ca simpaticul să intervină stimulator indirect prin acetilcolină (ACh), a cărei eliberare o poate facilita, aspect evidențiat în zona cardiei (Gonella și colab., 1980, ș.a.).

În general relațiile dintre neuromediatori care se stabilesc la nivelul rețelei mienterice sînt foarte complexe (mai puțin însă decît la nivel intestinal). Plexul mienteric al esofagului neted conține neuroni proprii care realizează conexiuni locale. Aceștia sînt diversificați. Au fost clasificați pe diferite criterii, histochimice, funcționale, morfologice. Neuromediatorii prezenți în veziculele din axonii terminali sînt variați. Afară de cei ce secretă ACh și noradrenalină există și neuromediatori peptidergici. Printre aceștia se numără și VIP, somatostatina ș.a. Rolul lor nu este suficient cunoscut. În aceleași granulații terminale ale unei fibre pot fi identificați mai mulți neuromediatori.

Plexul mienteric există și în esofagul striat, cu o funcție încă neclarificată.

Prin afectarea plexului mienteric se produce *spasm cardial* sau *acalazie*, ce este incapacitatea de relaxare a SEI însoțită de dispariția mișcărilor peristaltice. Motricitatea esofagiană se manifestă prin contracții anarhice, cu caracter variat.

Sfincterul esofagian inferior şi tranzitul esofago-gastric. Bolul trece din esofag în stomac printr-o zonă în care s-au descris numeroase formaţiuni anatomo-funcţionale. Delimitarea anatomică vagă şi variabilă individual dintre esofag şi stomac a generat confuzii privind importanţa acestora. Este clar că tranzitul esofago-gastric este asigurat de un anumit sistem funcţional, pentru că altfel nu s-ar explica înaintarea unidirecţională a bolului alimentar, chiar în pofida unui gradient de presiune în favoarea celui din stomac.

În această zonă de transfer au fost implicate numeroase structuri anatomice (incizura angulară, hiatusul diafragmatic, cardia, unghiul Hiss, ansa Willis sau colierul Helvetius, strictura esofagiană inferioară Laimer, vestibulul esofagian ş.a.).

Unele formaţiuni anatomice descrise în tranzitul esofago-gastric sînt subiect de controversă privind rolul sau chiar prezenţa lor. Relativ recent a fost studiată mai exact musculatura care formează *inelul* esofago-gastric (Liberman-Neffert, 1979).

Acest sistem de tranziţie esofago-gastrică poate fi definit mai bine pe bază funcţională prin *sfincterul esofagian inferior* (SEI). El poate fi reperat cu ajutorul unui cateter ca o *zonă de tranziţie* dintre presiunea negativă ce apare în decursul inspiraţiei în esofag şi cea pozitivă, înscrisă tot în inspiraţie, ce corespunde cu prezenţa cateterului în stomac. Această zonă cuprinde formaţiunile musculare circulare îngroşate care controlează accesul conţinutului esofagian în stomac. Posibilitatea de a repera SEI prin *manometrie* simplifică problema separării esofagului de stomac şi permite un studiu mai exact al funcţiei de tranzit esofago-gastric.

Vagul relaxează SEI cu un tonus normal şi îl contractă pe cel relaxat, primul efect fiind mai important. Simpaticul are efect invers. Acţiunea simpaticului este mai puţin importantă. Secţionarea lui este fără efect în *acalazie* (incapacitatea SEI de a se deschide).

Stimularea vagului în condiţii fiziologice provoacă o undă primară de contracţie a esofagului şi produce concomitent o relaxare (deschidere) recesivă, anticipată a SEI şi o relaxare a stomacului fundic, care mijlocesc astfel accesul bolului alimentar în stomac. Această relaxare a SEI (fig. 4.23) este produsă normal de deglutiţie sau de o stimulare esofagiană locală şi dispare după secţionarea bilaterală a vagului. Relaxarea produsă de o stimulare locală demonstrează că impulsul este transmis prin plexul mienteric.

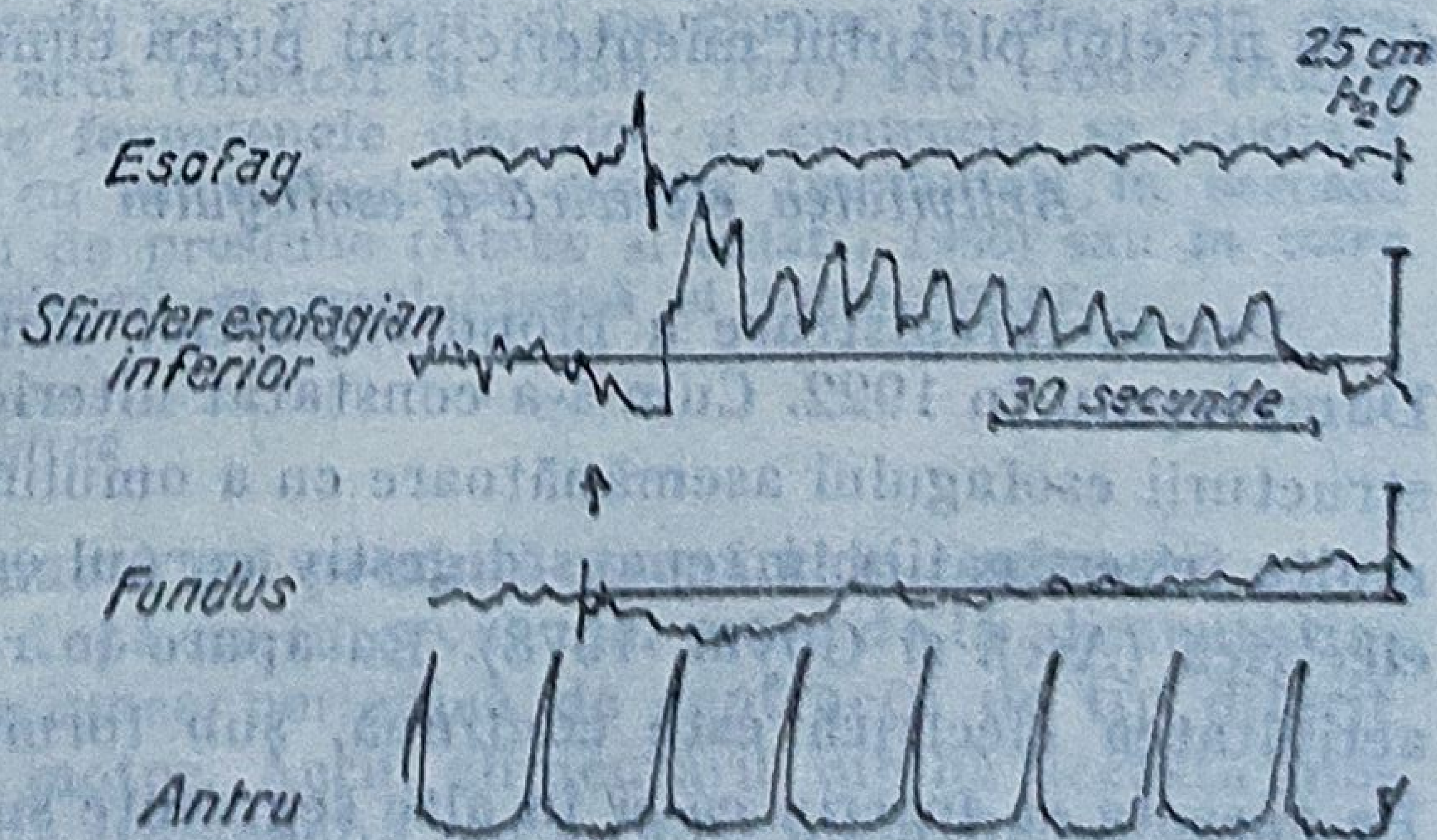


Fig. 4.23 — Înregistrări concomitente la cîine din esofag, sfincter esofagian inferior (SEI) fundul gastric şi antru. SEI se deschide (recesiv) şi apoi se închide rapid. Deschiderea SEI este urmată de o relaxare a musculaturii fundice de o durată mai mare (25 sec.). Contracţiile antrale nu se modifică. Săgeata indică momentul deglutiţiei (Davenport, 1977).

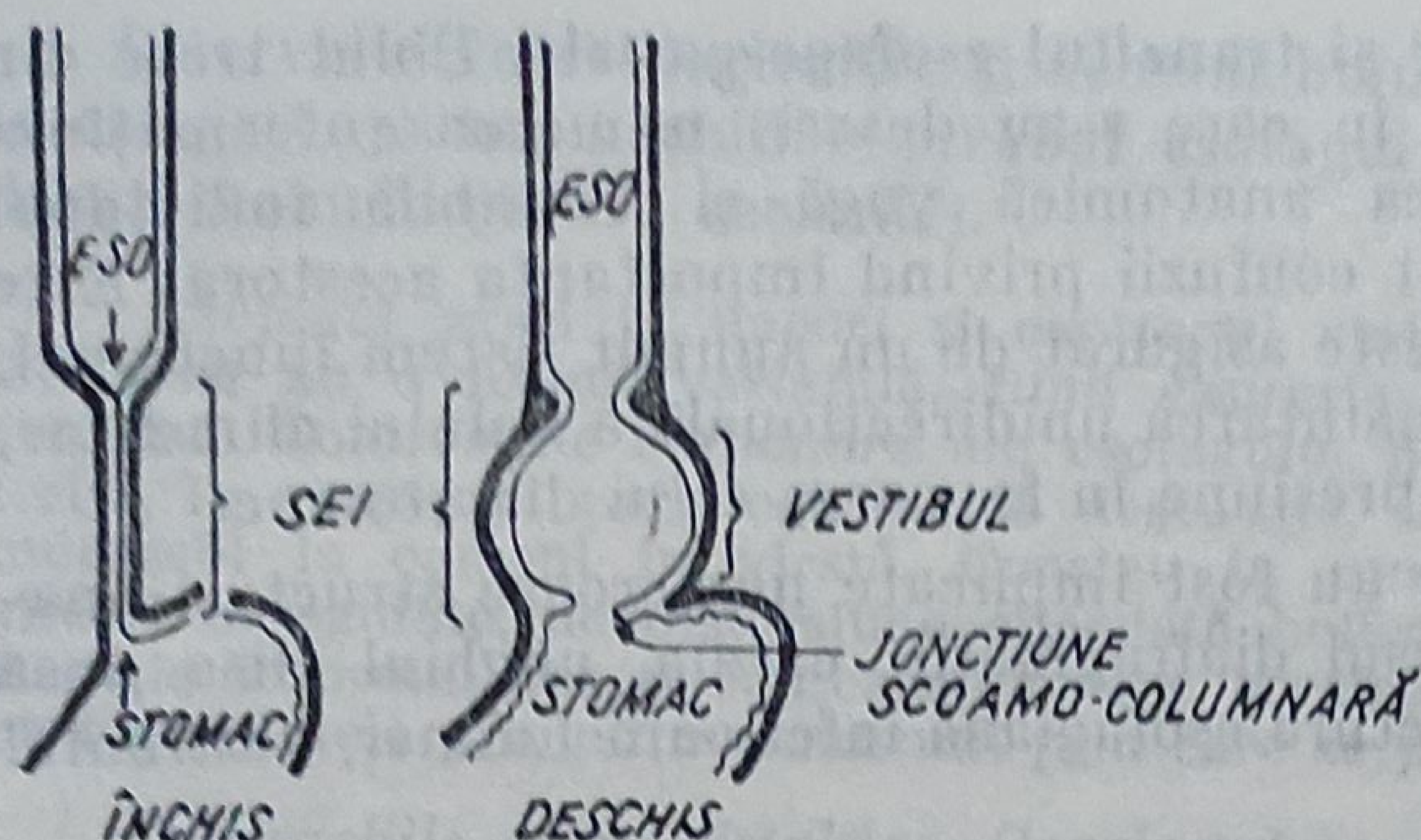


Fig. 4.24 — Stînga — sfincterul esofagian inferior (SEI) închis; dreapta — SEI deschis. ESO — esofag (Goyal, simplificat).

Tranzitul esofago-gastric este influențat de aciditatea gastrică, de gradul de umplere a stomacului, de distensia jejunală, de emoții, de tulburări gastro-intestinale și biliare ș.a. prin mecanisme active de natură sfincteriană.

Rolul plexului mienteric în motricitatea SEI este sugerat de dezvoltarea lui mai mare la acest nivel. Acesta are o organizare complexă, ce nu este încă bine descifrată. În afară de neuromediatorii adrenergici și colinergici, în SEI există și alții, doar parțial cunoscuți. În această mediație sînt implicați și neuromediatorii peptidergici.

Relația dintre sfincterul esofagian inferior (SEI) și stomac. Cum s-a amintit, deglutiția este urmată de relaxarea recesivă a SEI și a stomacului prin reflexul denumit *gastric alimentar* (gastric feeding reflex) (fig. 4.24). Există și relații între contracțiile stomacului și SEI. Contracții ale SEI („cardiei") pot surveni sincron cu cele gastrice (Cannon, 1912). Ele preîntîmpină regurgitarea. Mecanismul poate fi nervos, printr-un stimul central concomitent, prin plexul mienteric sau printr-o excitație din aproape în aproape, pornită din stomac. S-a incriminat și intervenția gastrinei, dar reacția este prea promptă pentru o asemenea cale. Se admite totuși că gastrina contractă sfincterul în decursul procesului de digestie gastrică, în conformitate cu un rol de prevenire a regurgitării.

Neuromediatorii plexului mienteric și efectul hormonilor digestivi. În afară de ACh, noradrenalină și neuromediatori de natură peptidergică, cu rol insuficient cunoscut la nivelul SEI acționează pe lîngă gastrină, și alți hormoni digestivi, ca colecistokinina (CCK), glucagonul, secretina, motilina, polipeptidul gastroinhibitor (GIP), polipeptidul intestinal vasoactiv (VIP). Unii din aceștia apar în calitate de neuromediatori peptidergici. Relațiile interneuronale de la nivelul plexului mienteric sînt puțin cunoscute.

Activitatea electrică a esofagului

Prima înregistrare a biopotențialelor din esofag a fost efectuată de D. Danielopolu în 1922. Cum s-a constatat ulterior pe opossum (pe care datorită structurii esofagului asemănătoare cu a omului, s-au efectuat în ultimul timp multe investigații) în repaus digestiv corpul esofagului nu prezintă activitate electrică (Asch și Goyal, 1978). Ea apare în relație cu peristalticele. În SEI activitatea electrică este continuă, sub forma unui ritm electric de bază. Pe aceasta se înscriu ca și în alte segmente subiacente ale tractului digestiv

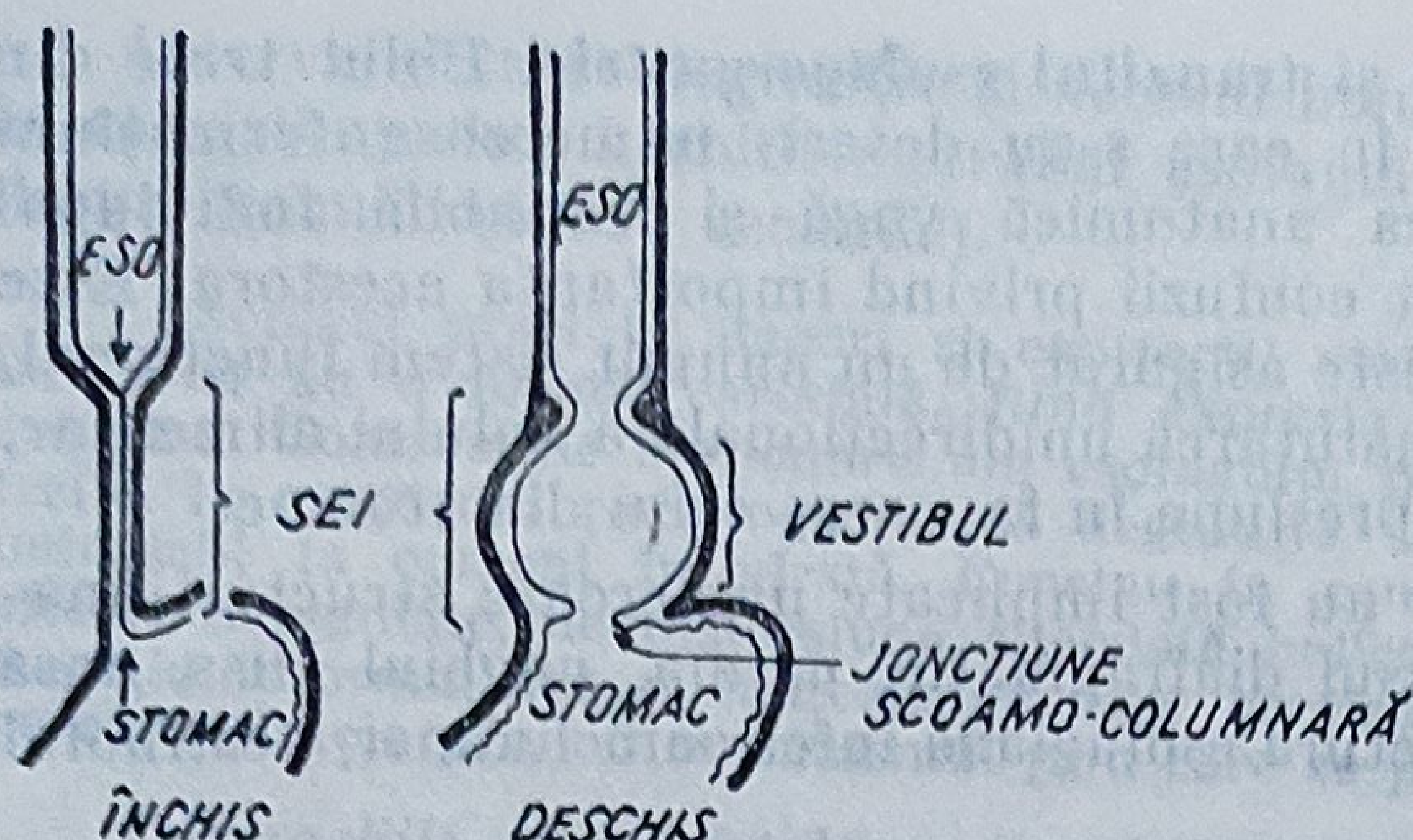


Fig. 4.24 — Stînga — sfincterul esofagian inferior (SEI) închis; dreapta — SEI deschis. ESO — esofag (Goyal, simplificat).

Tranzitul esofago-gastric este influențat de aciditatea gastrică, de gradul de umplere a stomacului, de distensia jejunală, de emoții, de tulburări gastro-intestinale și biliare ș.a. prin mecanisme active de natură sfincteriană.

Rolul plexului mienteric în motricitatea SEI este sugerat de dezvoltarea lui mai mare la acest nivel. Acesta are o organizare complexă, ce nu este încă bine descifrată. În afară de neuromediatorii adrenergici și colinergici, în SEI există și alții, doar parțial cunoscuți. În această mediație sînt implicați și neuromediatorii peptidergici.

Relația dintre sfincterul esofagian inferior (SEI) și stomac. Cum s-a amintit, deglutiția este urmată de relaxarea recesivă a SEI și a stomacului prin reflexul denumit *gastric alimentar* (gastric feeding reflex) (fig. 4.24). Există și relații între contracțiile stomacului și SEI. Contracții ale SEI („cardiei") pot surveni sincron cu cele gastrice (Cannon, 1912). Ele preîntîmpină regurgitarea. Mecanismul poate fi nervos, printr-un stimul central concomitent, prin plexul mienteric sau printr-o excitație din aproape în aproape, pornită din stomac. S-a incriminat și intervenția gastrinei, dar reacția este prea promptă pentru o asemenea cale. Se admite totuși că gastrina contractă sfincterul în decursul procesului de digestie gastrică, în conformitate cu un rol de prevenire a regurgitării.

Neuromediatorii plexului mienteric și efectul hormonilor digestivi. În afară de ACh, noradrenalină și neuromediatori de natură peptidergică, cu rol insuficient cunoscut la nivelul SEI acționează pe lîngă gastrină, și alți hormoni digestivi, ca colecistokinina (CCK), glucagonul, secretina, motilina, polipeptidul gastroinhibitor (GIP), polipeptidul intestinal vasoactiv (VIP). Unii din aceștia apar în calitate de neuromediatori peptidergici. Relațiile interneuronale de la nivelul plexului mienteric sînt puțin cunoscute.

Activitatea electrică a esofagului

Prima înregistrare a biopotențialelor din esofag a fost efectuată de D. Danielopolu în 1922. Cum s-a constatat ulterior pe opossum (pe care datorită structurii esofagului asemănătoare cu a omului, s-au efectuat în ultimul timp multe investigații) în repaus digestiv corpul esofagului nu prezintă activitate electrică (Asch și Goyal, 1978). Ea apare în relație cu peristalticele. În SEI activitatea electrică este continuă, sub forma unui ritm electric de bază. Pe aceasta se înscriu ca și în alte segmente subiacente ale tractului digestiv,

potenţialele de acţiune (de vîrf) urmate de contracţia SEI. Substanţe adrenergice ca izoproterenolul, care relaxează SEI, anihilează activitatea electrică. Substanţele colinergice (bethanecholul ş.a.) au efect contrar.

MOTRICITATEA GASTRICĂ

Musculatura stomacului. Motricitatea gastrică este realizată de musculatura netedă longitudinală (externă), circulară (mijlocie) şi oblică (internă). Ea constă din contracţiile stomacului gol, din adaptarea volumului la conţinut cînd stomacul se umple şi din contracţii ce îi asigură evacuarea. Conţinutul postprandial normal al stomacului depăşeşte un litru.

Contracţiile stomacului sînt *automate*, fiind produse de impulsuri intrinseci ale musculaturii. Excitaţiile automate se propagă în toată masa musculară a stomacului datorită structurii ei sinciţiale, inclusiv în sfincterul piloric, ca şi în bulbul duodenal, care împreună formează un tot motor unitar. Ele sînt controlate de inervaţia extrinsecă, de vag şi de simpatic, prin splanhnici şi ganglionul celiac.

Mişcările stomacului constau în unde *peristaltice* şi modificări de *tonus*. Porţiunea proximală a stomacului (fundus + o parte din corp) participă mai puţin decît cea distală (corpul distal + antru + sfincterul piloric) la motricitate, ultima prezentînd contracţii mai puternice datorită musculaturii mai dezvoltate.

Metode de studiu. Mişcările stomacului pot fi înregistrate prin introducerea la cîine, om şi alte specii a unor balonaşe conectate cu un sistem de transmitere hidroaeric şi înscrierea modificărilor de presiune cu o peniţă pe un cilindru înnegrit cu fum (Cannon) sau cu ajutorul unui traductor de presiune. Presiunea intracavitară poate fi înregistrată şi cu manometre cu orificii laterale, cu avantajul de a nu stimula mucoasa cu balonaşe umflate. Contracţiile stomacului au fost studiate şi prin fixarea unor repere *radioopace*, prin *magnetometrie* (Wenger, 1961) şi prin *electrogastrogramă* (Sobakin, 1958). Cu ultima metodă prin fixarea unor electrozi în zona epigastrică se pot înregistra contracţiile gastrice „à jeun" dar şi după ingestie. Motricitatea stomacului poate fi studiată şi prin *fibroscopie* ş.a. Curent motricitatea tractului gastro-intestinal este investigată cu ajutorul razelor X, prin *radioscopie*, *radiografie* sau *radiocinematografie*. Pot fi înregistrate şi contracţii (izometrică sau izotonică) de segmente musculare cu ajutorul unor *traductori de presiune*.

Pentru studierea *biopotenţialelor* musculare intra- sau extracelulare se pot folosi electrozi de suprafaţă. Electrozii pot fi fixaţi şi pe stomac *in situ*, prin sucţiune, servind pentru experiment acut (Bortoff şi colab., 1970) sau cronic (Atobe şi colab., 1980). Raporturile dintre fenomenele electrice şi contracţii se studiază (chiar pe animale neanesteziate) cu microelectrozi cronici implantaţi în seroasă prin sucţiune alături de traductori de presiune (Atobe şi colab., 1980) sau *in vitro* pe segmente de stomac. Microelectrozii se implantează şi intracelular.

Contracţiile interdigestive

În fazele interdigestive stomacul gol prezintă grupări de contracţii ce se succed cu regularitate în special după un interval mai mare de la alimentaţie. Ele se caracterizează prin succesiunea periodică de contracţii de tip diferit urmate de o perioadă de repaus motor. Actul alimentării inhibă această motricitate. Contracţiile periodice ale stomacului gol au fost identificate la cîine.

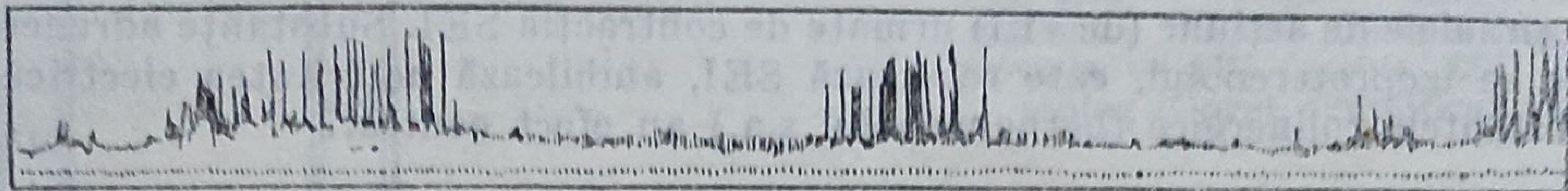


Fig. 4.25 — Contracţiile periodice de foame (înscrise pe hîrtie înnegrită de fum), înregistrate la cîine prin introducerea unui balon în stomac.

Ele apar ca grupe de 10—20 contracţii ce durează aproximativ 15—20 minute (Boldyrev, 1904). Fiecare contracţie are o durată de 10—20 secunde. Grupele de contracţii sînt urmate de perioade de repaus, de cca 90—120 minute (fig. 4.25). Apar şi la alte specii. La om această motricitate are un caracter mai neregulat. Periodicitate motorie există şi în intestin.

Contracţiile periodice „à jeun" sînt unde peristaltice iniţiate de un potenţial de vîrf al unui *pace-maker* situat în porţiunea superioară a curburii mari (fig. 4.26). Aceste unde peristaltice se adîncesc pe măsură ce se apropie de pilor.

Contracţiile periodice au fost denumite „de foame" deoarece s-a constatat că se produc concomitent cu apariţia unei asemenea senzaţii localizată în epigastru. Corespondenţa dintre aceste contracţii şi senzaţia de foame a fost obiectivizată cu ajutorul unui dispozitiv cu care s-a semnalat momentul apariţiei ei (Cannon) (fig. 4.27). Relaţia cu senzaţia de foame se explică prin raportarea impulsurilor provocate de aceste contracţii prin vag în hipotalamus, la centrul foamei, stomacul fiind astfel încadrat în teritoriul senzorial periferic receptiv. La senzaţia de foame contribuie însă şi alte aferenţe periferice ca şi impulsuri centrale, demonstrativ fiind faptul că ea se păstrează şi după gastrectomie (Soulairac, 1958). Chiar senzaţia de foame cu o localizare gastrică relatată la contracţii este neclar conturată şi neobligatorie, avînd un caracter

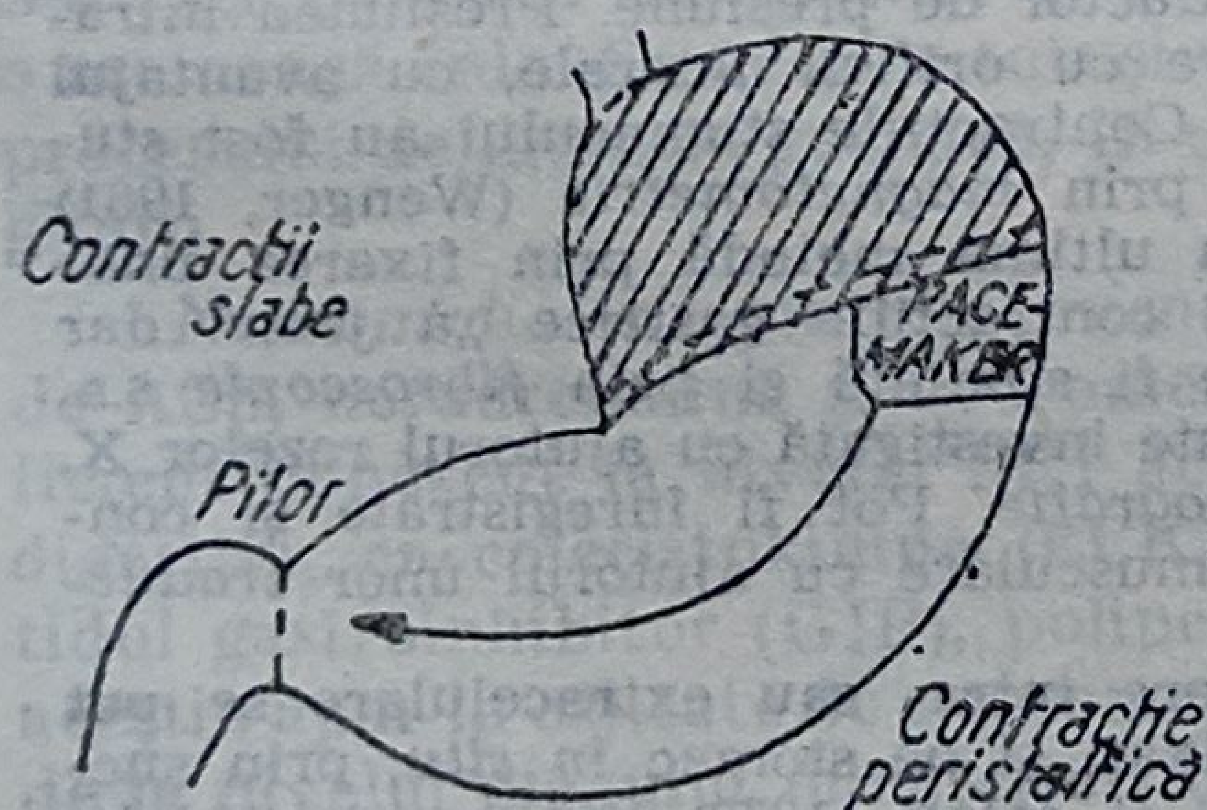


Fig. 4.26 — Regiunea motorie proximală (suprafaţa haşurată) şi distală a stomacului şi poziţia *pace-maker*-ului de pe curbura mare (Kelly, 1974).

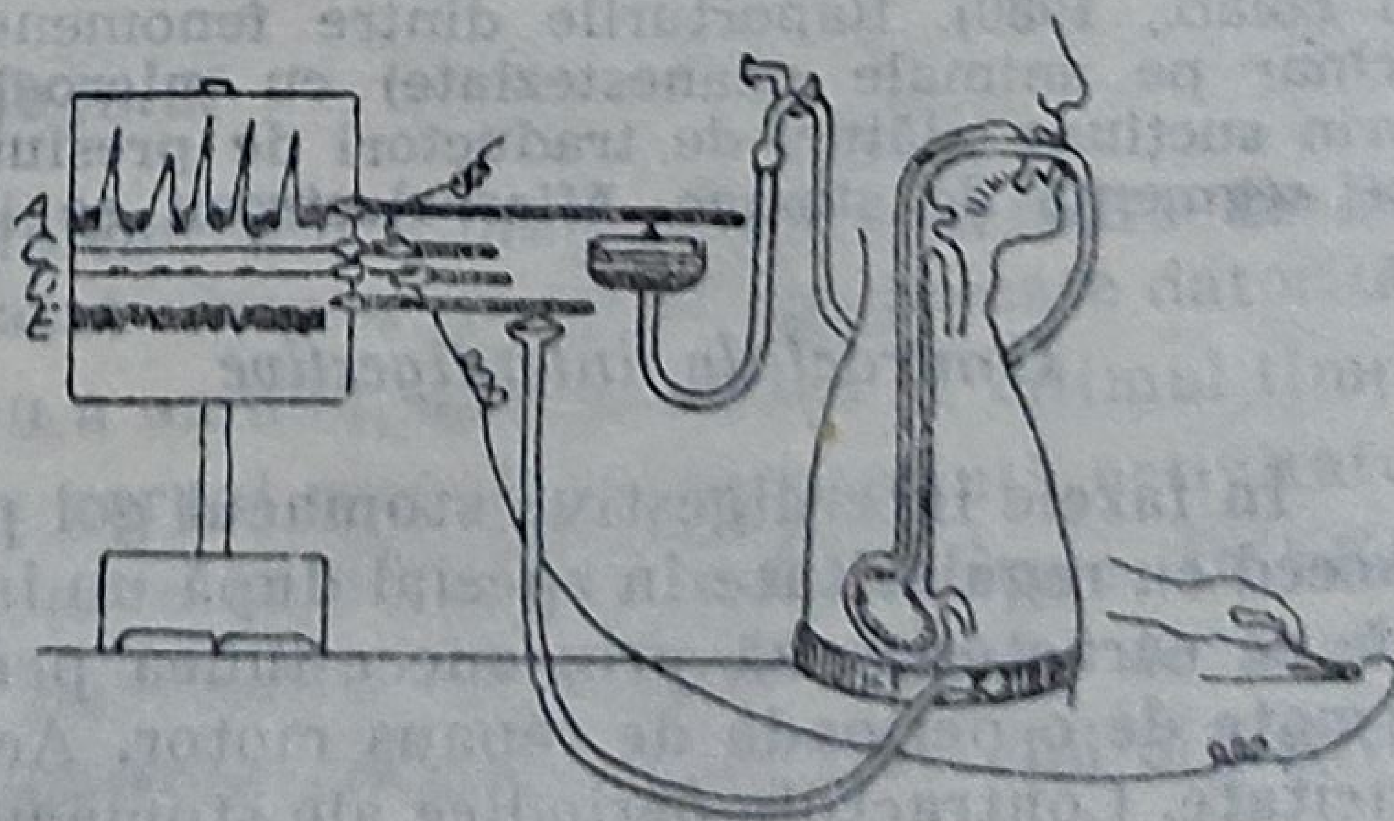


Fig. 4.27 — Contracţia stomacului corespunde cu exacerbarea senzaţiei de foame: A — gastrogramă; C — timp; D — porţiunea îngroşată corespunde cu contactul stabilit prin sesizarea senzaţiei de foame; E — pneumograma (Cannon).

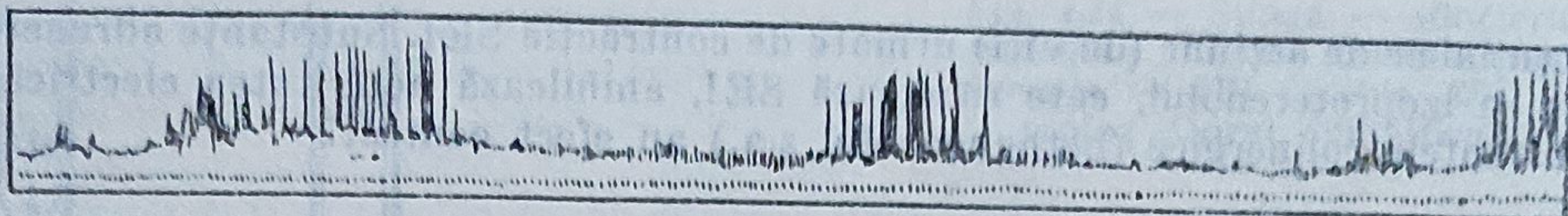


Fig. 4.25 — Contracțiile periodice de foame (înscrise pe hîrtie înnegrită de fum), înregistrate la cîine prin introducerea unui balon în stomac.

Ele apar ca grupe de 10—20 contracții ce durează aproximativ 15—20 minute (Boldyrev, 1904). Fiecare contracție are o durată de 10—20 secunde. Grupele de contracții sînt urmate de perioade de repaus, de cca 90—120 minute (fig. 4.25). Apar și la alte specii. La om această motricitate are un caracter mai neregulat. Periodicitate motorie există și în intestin.

Contracțiile periodice „à jeun" sînt unde peristaltice inițiate de un potențial de vîrf al unui *pace-maker* situat în porțiunea superioară a curburii mari (fig. 4.26). Aceste unde peristaltice se adîncesc pe măsură ce se apropie de pilor.

Contracțiile periodice au fost denumite „de foame" deoarece s-a constatat că se produc concomitent cu apariția unei asemenea senzații localizată în epigastru. Corespondența dintre aceste contracții și senzația de foame a fost obiectivizată cu ajutorul unui dispozitiv cu care s-a semnalat momentul apariției ei (Cannon) (fig. 4.27). Relația cu senzația de foame se explică prin raportarea impulsurilor provocate de aceste contracții prin vag în hipotalamus, la centrul foamei, stomacul fiind astfel încadrat în teritoriul senzorial periferic receptiv. La senzația de foame contribuie însă și alte aferențe periferice ca și impulsuri centrale, demonstrativ fiind faptul că ea se păstrează și după gastrectomie (Soulairac, 1958). Chiar senzația de foame cu o localizare gastrică relatată la contracții este neclar conturată și neobligatorie, avînd un caracter

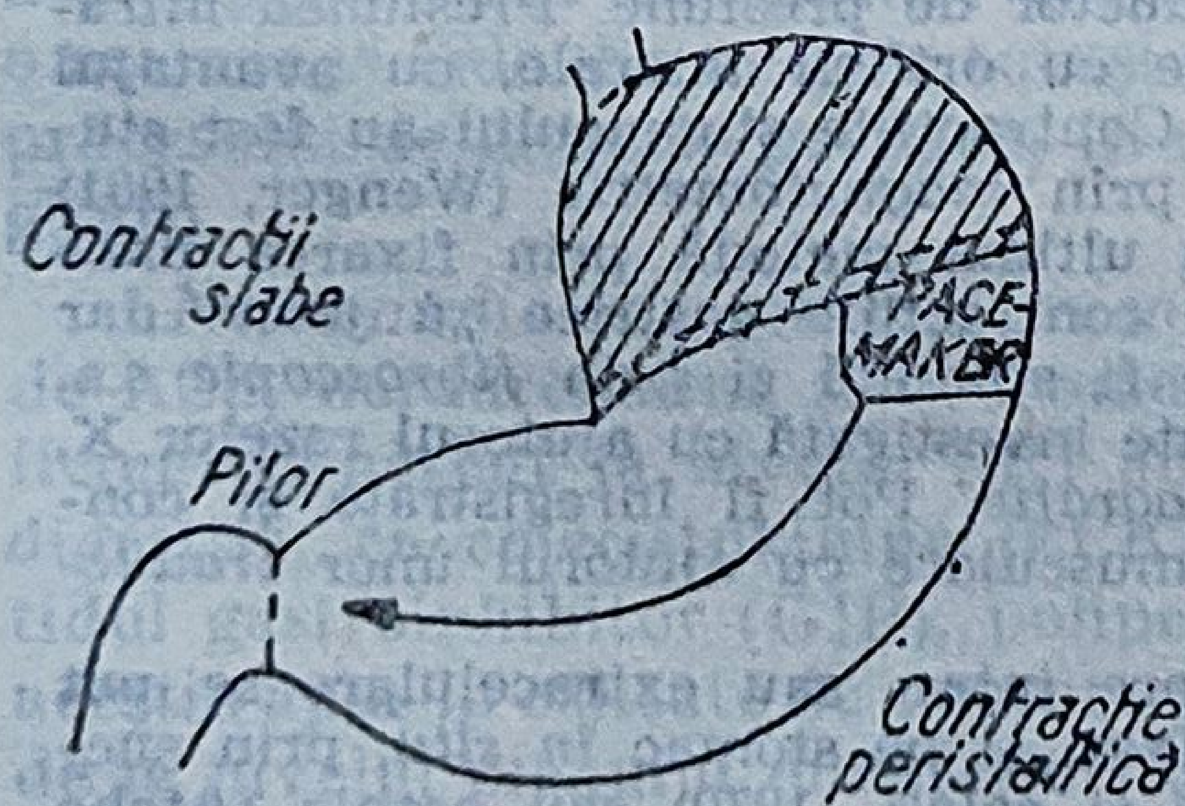


Fig. 4.26 — Regiunea motorie proximală (suprafața hașurată) și distală a stomacului și poziția *pace-maker*-ului de pe curbura mare (Kelly, 1974).

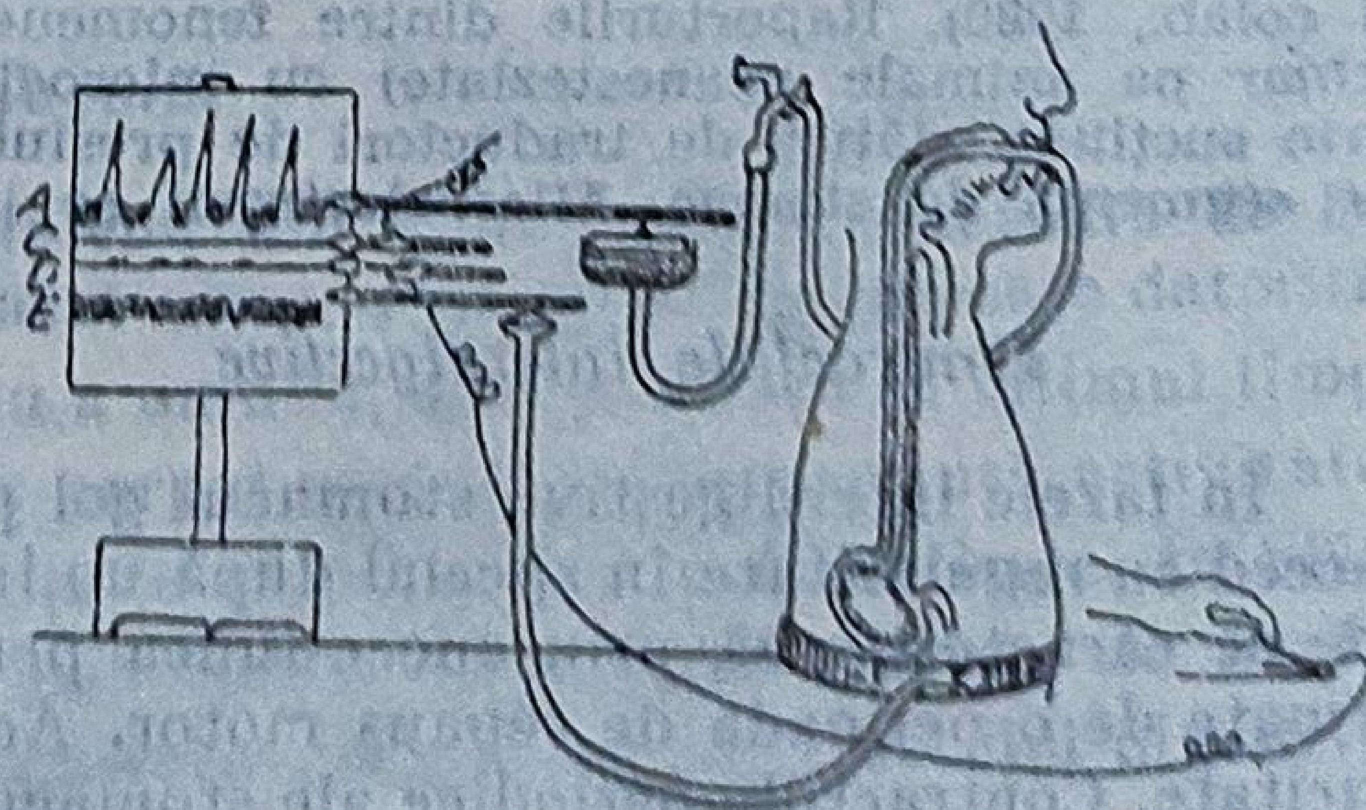


Fig. 4.27 — Contracția stomacului corespunde cu exacerbarea senzației de foame : A — gastrogramă ; C — timp ; D — porțiunea îngroșată corespunde cu contactul stabilit prin sesizarea senzației de foame ; E — pneumograma (Cannon).

individual şi variabil (Davenport, 1971). Pe de altă parte, aceste contracţii persistă şi după o perioadă de ajunare mai lungă, cînd senzaţia de foame dispare.

Contracţiile periodice sînt inhibate de actul alimentării prin *reflexul gastric alimentar*.

Tipurile de contracţii interdigestive. Periodicitatea contracţiilor gastrice interdigestive face parte dintr-o periodicitate motorie ce apare în întregul tract intestinal, mai estompată în colon. Prin înregistrarea presiunilor intracavitare în perioadele interdigestive în tractul gastro-intestinal s-au descris contracţii de tip I, II, III şi IV (fig. 4.28) mai mult sau mai puţin caracteristice pentru fiecare segment, stomac, intestin subţire şi colon (Code şi colab., 1968).

Contracţiile de *tip I* sînt slabe. Ca şi celelalte contracţii, au o frecvenţă proprie diferitelor segmente digestive. Aceste contracţii nu avansează obligatoriu. În stomac sînt greu de identificat, corespunzînd chiar fazei de repaus motor. Contracţiile de *tip II* sînt de amplitudine mai mare. Apar evident şi în stomac. Contracţiile de *tip III* sînt cele mai puternice şi apar pe o linie de bază boltită datorită unei creşteri a tonusului intragastric. Contracţiile de tip II şi III corespund cu contracţiile periodice de foame şi ocupă în antru cca 20% din timp.

Contracţiile de *tip IV* sînt mai evidente în intestinul subţire, reprezentînd o fază scurtă de tranziţie între cele de tip III şi I. Pe stomac undele de tip IV sînt mai greu de reperat (Code, 1952).

Toate aceste unde de presiune reproduc contracţiile stomacului distal (în special ale antrului), neinteresînd porţiunea proximală, unde sînt, în general, prea slabe. Pot fi înregistrate însă şi din stomacul proximal deoarece se transmit prin presiunea exercitată din stomacul distal.

Periodicitatea caracteristică interdigestivă se instalează treptat.

In ulcerul duodenal contracţiile „à jeun" sînt continui şi neregulate (Spirchez, Stoichiţă şi colab., 1954), realizînd „aritmia" gastrică.

Influenţe reflexe pe motricitatea interdigestivă. Motricitatea gastrică interdigestivă este supusă la influenţe ce parvin pe calea sistemului vegetativ nervos şi hormonal.

Reflexul entero-gastric. La cîine distensia intestinului inhibă contracţiile gastrice (Carlson, 1913) (fig. 4.29). Calea aferentă poate fi vagală sau simpatică.

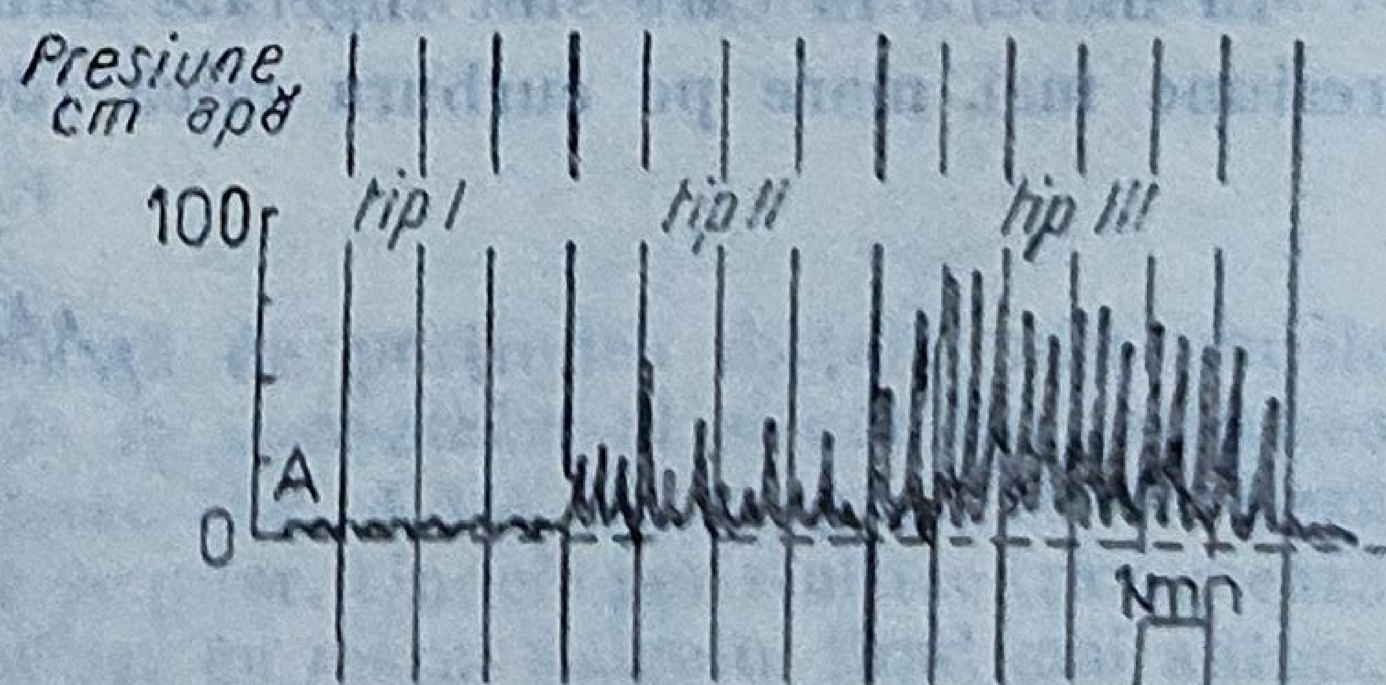


Fig. 4.28 — Fazele contracţie de tip I, II şi III ce caracterizează tractul digestiv „à jeun" în diferite segmente (antru, duoden, intestin subţire). Diferenţele între ele din diferite zone privesc frecvenţa şi amplitudinea. Inregistrare manometrică (Code şi colab., 1952).



Fig. 4.29 — Reflexul entero-gastric. Distensia ansei ileale poate provoca la cîine inhibiţia contracţiilor de foame. Linia îngroşată — durata distensiei.

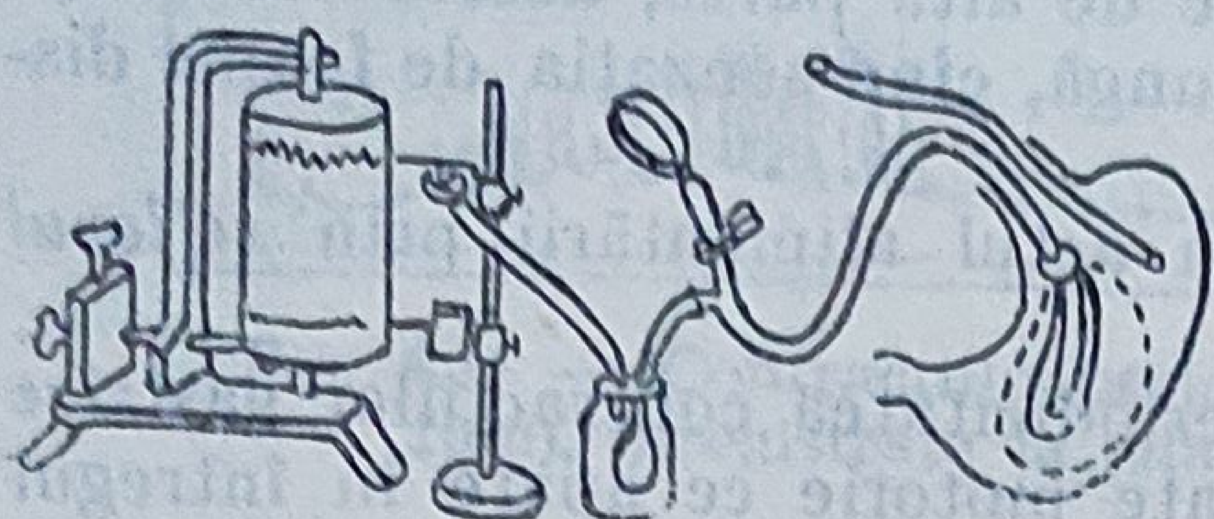


Fig. 4.30 — Dispozitiv pentru înscrierea contracţiilor gastrice utilizat de D. Danielopolu (1930).

Eferenţele sînt simpatice şi probabil vagale (Daniel şi Irvin, 1968). Un reflex entero-gastric de inhibiţie a motricităţii poate fi produs şi de excitanţi chimici aplicaţi în duoden sau jejun, ca de exemplu de o soluţie acidă.

Influenţe extradigestive. Folosind o instalaţie proprie de înscriere a motricităţii (fig. 4.30) D. Danielopolu a constatat (1930) că motricitatea gastrică poate fi influenţată de compresia globilor oculari, cum se procedează pentru stimularea reflexului Dagnini-Aschner. Căile aferente sînt trigeminale. Eferenţele sînt vagale. Şi compresia sinocarotidiană are efect asemănător.

Motricitatea interdigestivă este influenţată şi de fumat (Danielopolu, 1930), de compresia abdominală, de durerea produsă de o excitaţie periferică sau de efort (Stoichiţă, 1956). Există un reflex veziculo-gastric (Spîrchez, Stoichiţă şi colab., 1954) manifestat în timpul evacuării urinare, exprimat printr-o inhibiţie bruscă a motricităţii. În somn motricitatea stomacului este inhibată (Danielopolu, 1930).

UMPLEREA STOMACULUI

Cele două regiuni ale stomacului, cea proximală şi cea distală, participă diferenţiat la umplerea şi la evacuarea stomacului.

Odată cu deglutiţia, concomitent cu deschiderea recesivă a sfincterului esofagian inferior are loc şi *relaxarea recesivă* (fig. 4.31) a porţiunii proximale a stomacului prin reflexul gastric alimentar şi o inhibare a undelor peristaltice, reacţii de anticipare care pregătesc stomacul pentru accesul hranei. Inhibarea contracţiei gastrice poate fi obţinută şi prin prînz fictiv (fig. 4.32).

Cînd hrana se acumulează, stomacul se dilată, realizînd un *tonus postural*. Prin această destindere şi adaptare la un conţinut crescut tensiunea pereţilor gastrici se modifică puţin. După un timp apar contracţii peristaltice de tip II (fig. 4.33).

În măsura în care sînt ingerate alimentele se stratifică. Ele exercită o presiune mai mare pe curbura mică (drumul stomacului — Magenstrasse

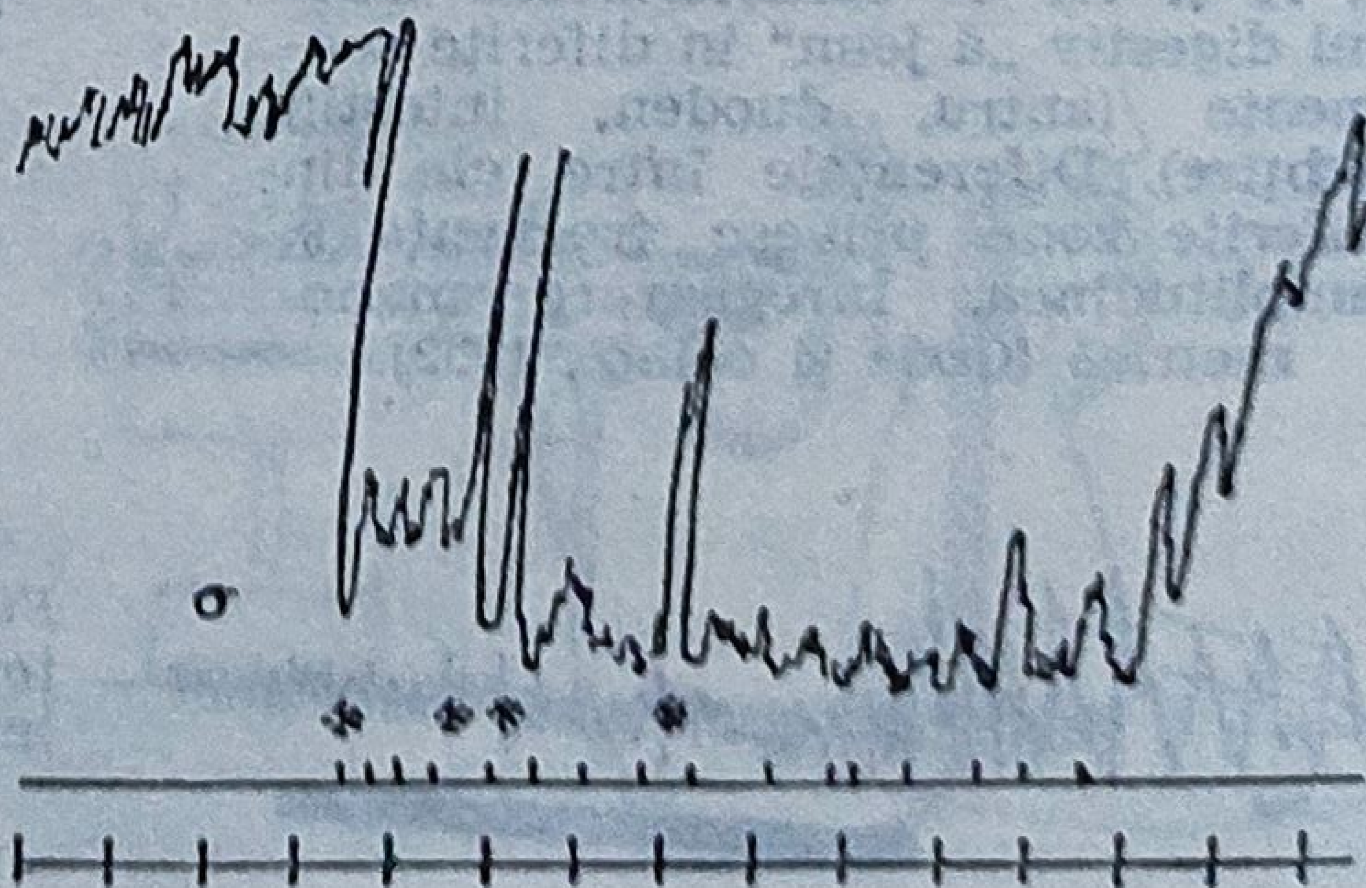


Fig. 4.31 — Reflexul gastric alimentar.

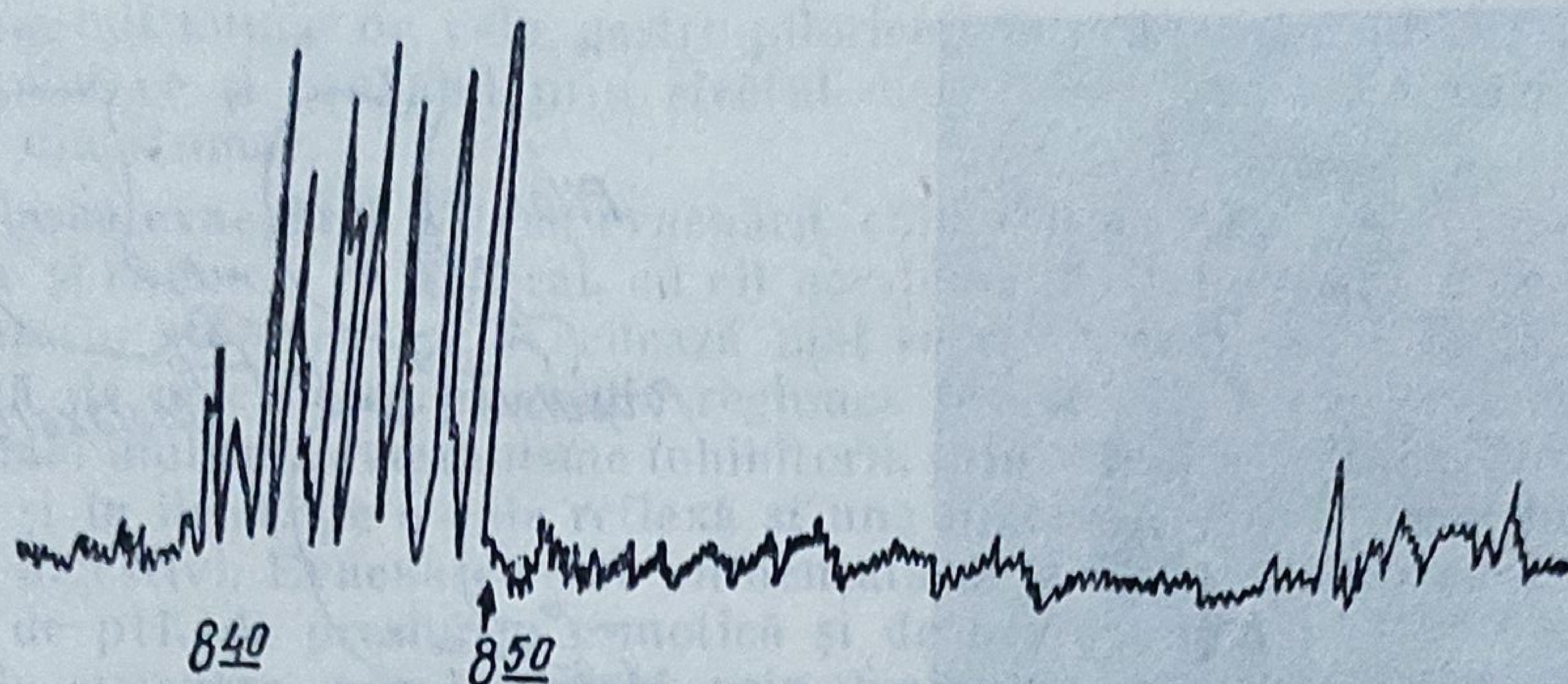


Fig. 4.32 — Prînzul fictiv întrerupe contracţiile gastrice de tip III.

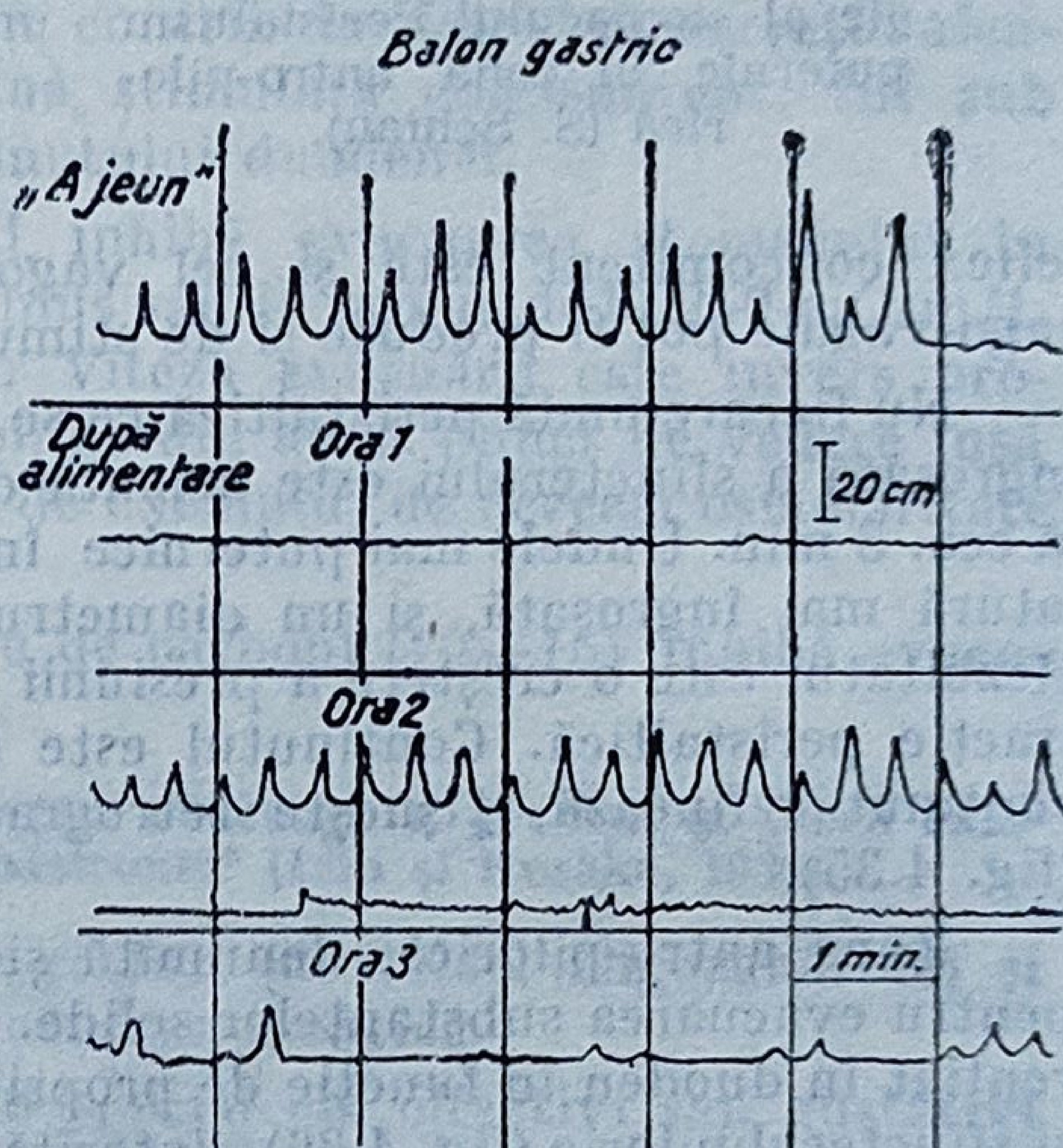


Fig. 4.33 — Înregistrarea activităţii motorii a antrului piloric cu ajutorul unui balon gastric introdus în lumenul antral. În prima oră după alimentare activitatea motorie lipseşte. După două ore apare o activitate motorie de tipul II, înlocuită, în ora a treia cu repaus întrerupt de contracţii schiţînd o periodicitate motorie „de foame" (din Davenport, 1971, fragmentar).

Waldeyer). Alimentele lichide se deplasează mai rapid, le ocolesc pe cele solide şi ajung mai repede în antru şi în duoden. Prin transformarea bolului în chim însă conţinutul gastric se lichefiază treptat, ceea ce contribuie la evacuare.

EVACUAREA STOMACULUI

Evacuarea stomacului este realizată de porţiunea distală prin undele peristaltice (3—5/min.) ce pornesc de la *pace-maker*-ul situat în porţiunea superioară a curburii mari şi se adîncesc (fig. 4.34). Se propagă cu o viteză mai mare în măsura în care se apropie de pilor. Undele peristaltice traversează sfincterul piloric care funcţionează solidar cu restul antrului fiind mai adînci, deoarece acesta are o musculatură circulară mai puternică. Pilorul nu este un sfincter fiziologic adevărat, deoarece nu este inervat antagonist, ci, ca şi stomacul şi duodenul, este influenţat pozitiv de vag şi negativ de simpatic.

Umplerea şi distensia stomacului produc prin excitarea tensioreceptorilor un reflex *gastromotor vago-vagal*, cu cale deci aferentă şi eferentă vagală. Un



Fig. 4.34 — Aspectul radiologic al stomacului. Peristaltism puternic în zona antro-pilorică (S. Schiau).

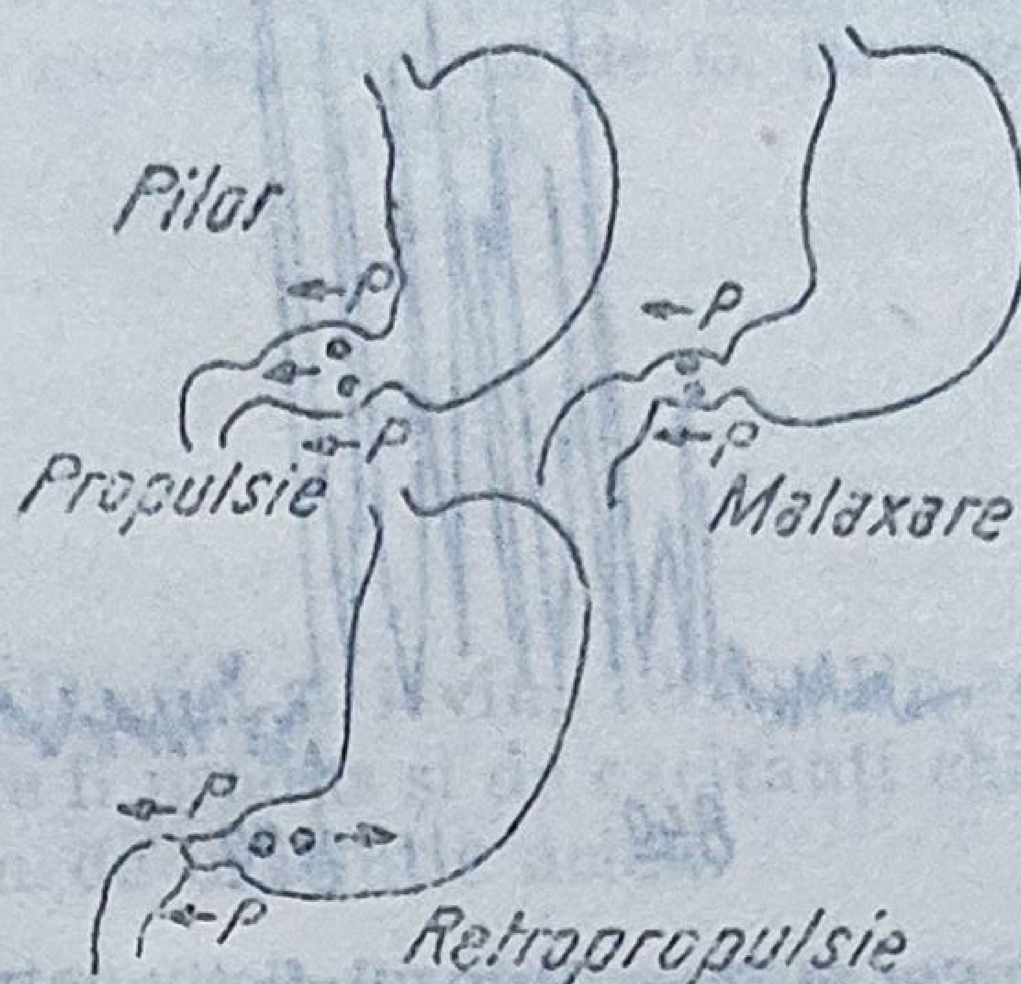


Fig. 4.35 — Consecințele peristalticei antrale și a contracției pilorului asupra evacuării. P — pilor (Kelly, 1981).

reflex concomitent este și cel vago-vagal gastrosecretor. Reacții motorii vago-vagale pot fi produse și de stimuli chimici generați de exemplu de HCl.

Nu fiecare undă peristaltică ce se propagă prin musculatura circulară mai îngroșată a sfincterului este urmată de evacuare. Undele de evacuare survin la cca. 3 min. Undele mai puternice închid pilorul, care are, pe lîngă o musculatură mai îngroșată, și un diametru mai mic, reținînd conținutul gastric. Rezultatul este o creștere a presiunii intraantrale, corespunzătoare cu o contracție peristaltică. Conținutul este astfel malaxat (măcinat). O parte din conținut refluează, țîșnește retrograd și mixează astfel conținutul gastric (fig. 4.35).

Zona antro-pilorică, denumită și „moara pilorică" este mai importantă pentru evacuarea substanțelor solide. Cele lichide continuă să se elimine diferențiat în duoden în funcție de proprietățile lor și după ce s-au rezecat antrul și sfincterul piloric (fig. 4.36), datorită gradientului de presiune între cele două zone, stomac restant și duoden.

Solidar cu stomacul se contractă și *bulbul duodenal*. În restul duodenului frecvența persitaltică este diferită, fiind imprimată de un nou *pace-maker*

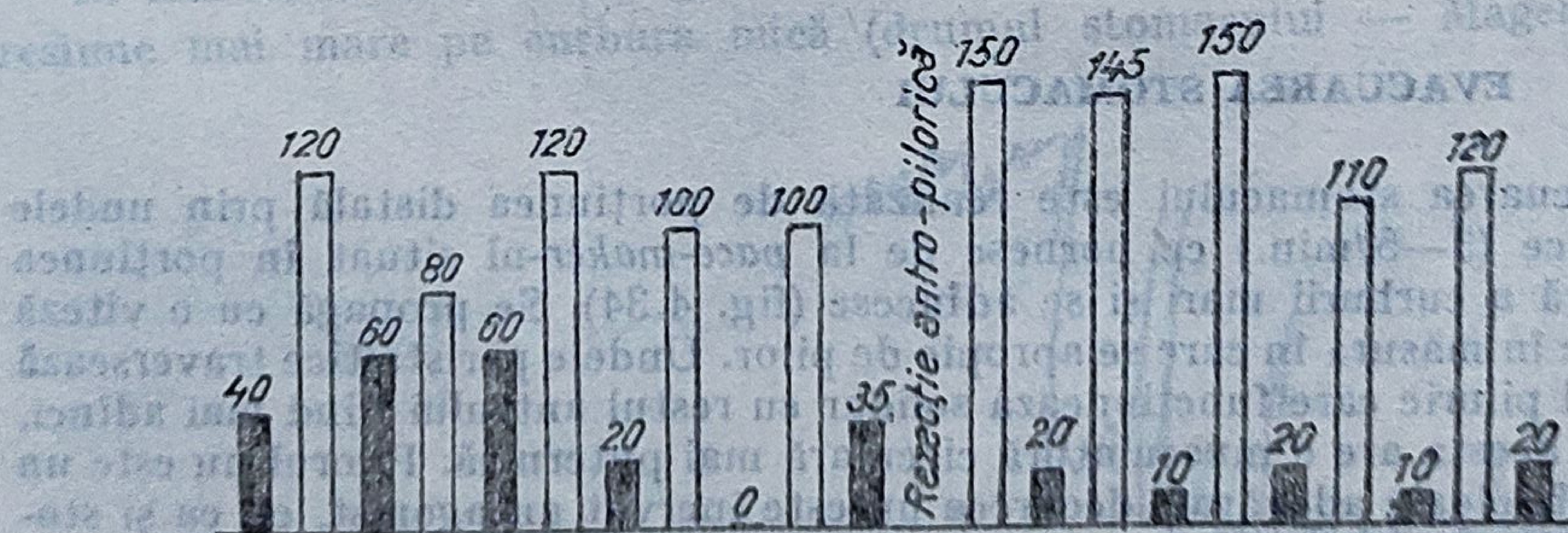


Fig. 4.36 — Apa eliminată (ml) în decurs de 15 minute. Apa acidulată se elimină mai încet. Coloane negre — apa acidulată, coloane albe — apă la pH normal.

situat în porţiunea lui superioară. Peristalticele duodenale sînt precedate totuşi într-un anumit număr de cele gastro-pilorice, datorită transmiterii parţiale a impulsului ca şi probabil prin efectul distensiei provocate de conţinutul provenit din stomac.

Reglarea evacuării. Viteza evacuării chimului depinde de proprietăţile lui fizice şi chimice. În general, cu cît acestea sînt mai apropiate de ale mediului intern, stomacul se evacuează mai rapid. Evacuarea este în special accelerată de mecanoreceptori din regiunea fundică. Reglarea evacuării are loc însă mai mult prin mecanisme inhibitorii, prin receptorii situaţi în duoden, în jejun şi în ileon, pe o cale reflexă şi una umorală, prin intermediul unor hormoni digestivi. Evacuarea este influenţată de modificări de tensiune intramurală, de pH, de presiunea osmotică şi de prezenţa lichidelor din chim. Viteza de evacuare este întîrziată prin diminuarea contracţiilor peristaltice şi tonice ale stomacului proximal.

Aciditatea din duoden şi jejun inhibă evacuarea gastrică. Acest efect începe de la un pH de 6,5. Acest mecanism contribuie alături de secreţia alcalină a pancreasului, produsă de secretina stimulată concomitent, tot sub influenţa acidităţii, la alcalinizarea conţinutului duodenal.

Osmolaritatea conţinutului duodenal inhibă evacuarea stomacului în măsura în care aceasta se îndepărtează în plus sau în minus de la 250 mOsm/l. Mai importantă este hiperosmolaritatea. Viteza evacuării este invers proporţională cu valoarea ei. Evacuarea depinde din acest punct de vedere însă şi de substanţă, fiind influenţată diferit, de exemplu, de aceeaşi osmolaritate realizată de NaCl sau de glucoză.

Lipidele. Acizii graşi cu un lanţ mare de carboni (10—16) inhibă evacuarea prin intermediul unor hormoni.

Acest efect de inhibiţie a lipidelor asupra evacuării a generat şi ideea existenţei hormonilor gastroinhibitori, a „enterogastronei" (Lim şi Kosaka, 1930).

Produşii de digestie ai *hidraţilor de carbon* (dextrine, oligozaharide) şi ai *proteinelor* (unii aminoacizi) inhibă evacuarea gastrică.

Stimuli *psihici*, negativi, cum sînt în special cei olfactivi sau gustativi neplăcuţi, ca şi stări emoţionale ca anxietatea, furia ş.a. inhibă evacuarea stomacului. Prînzul nu influenţează evacuarea gastrică, în pofida secreţiei acide, ceea ce sugerează că pentru secreţie şi pentru motricitate există căi efectoare diferite (Schiller şi colab., 1980).

INERVAŢIA STOMACULUI ŞI MEDIATORII VEGETATIVI

Stomacul, ca şi întregul tract gastro-intestinal, primeşte inervaţie simpatică şi parasimpatică (fig. 4.37). Stomacul este aferentat de fibre simpatice splanhnice ce fac sinapsă cu al doilea neuron periferic în ganglionul celiac. Parasimpaticul este asigurat de vag. Motricitarea gastrică este influenţată pozitiv de vag şi negativ de simpatic.

Vagul stimulează contracţiile peristaltice şi creşte tonusul musculaturi gastrice. Acţionează prin acetilcolină (ACh) care este eliberată de terminaţiunile neuronale din plexul mienteric. *Ezerina*, substanţă care creşte concentraţia locală de ACh deoarece inhibă colinestereza, creşte amplitudinea şi frecvenţa undelor peristaltice (Danielopolu, 1930). Efect similar are şi *pilo-*

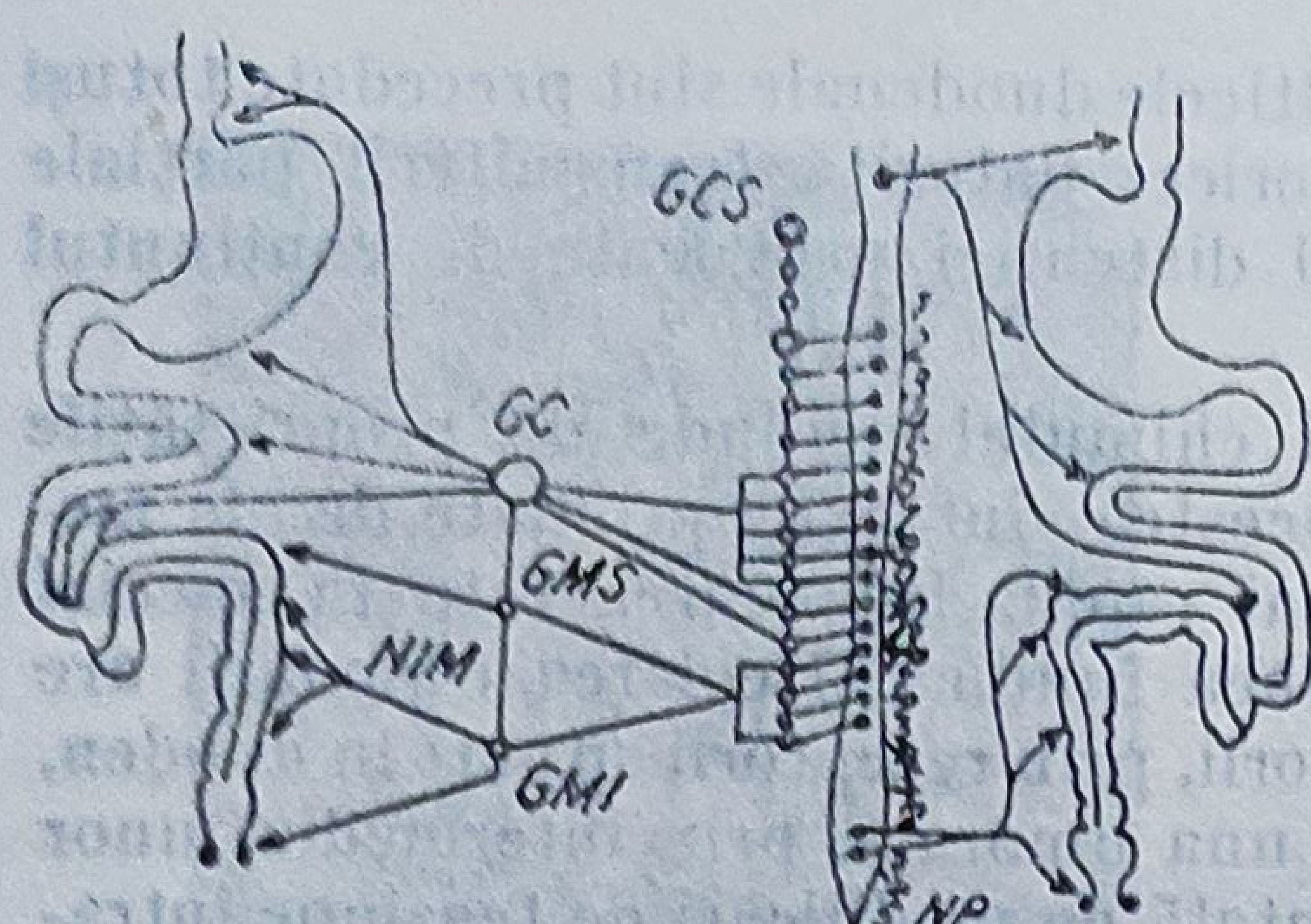


Fig. 4.37 — Inervația extrinsecă a intestinului. Stînga, inervație simpatică; dreapta, parasimpatică, GCS — gg. cervical superior; GC — gg. celiac; GMS — gg. mezenteric superior; GMI — gg. mezenteric inferior; NIM — nerv intermezenteric (Roman și Ginella, 1981).

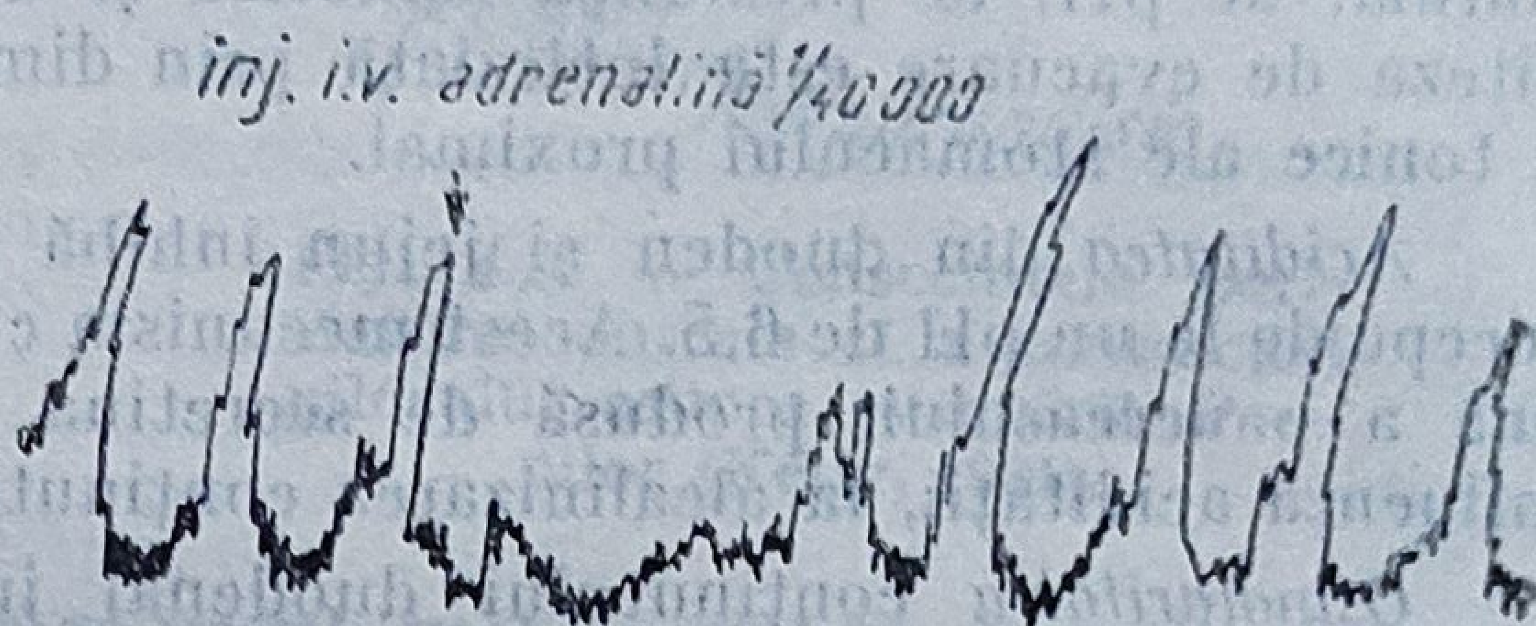


Fig. 4.38 — Adrenalina inhibă contracțiile stomacului (D. Danielopolu, 1930).

carpina (Danielopolu, 1930), ce este în general parasimpatomimetică. *Atropina*, blocant al receptorilor muscarinici pentru ACh, deprimă forța contracției.

Rolul inhibitor al sistemului simpato-adrenergic rezultă din alungirea perioadelor active și scurtarea celor de repaus motor pe care el le produce.

Cannon a observat la Roentgen o inhibiție a evacuării stomacului în cadrul „reacției de alarmă", atribuindu-i o cale simpato-adrenergică.

Sistemul simpato-adrenergic acționează prin noradrenalină și adrenalină, care deprimă motricitatea (fig. 4.38).

Alături de mediatorii „clasici", în sistemul nervos intramural se secretă, ca și la nivel esofagian și intestinal, și alți mediatori. În terminațiunile vagale au fost descoperiți neuromediatori peptidergici ca VIP, somatostatină, enkefalină cu rol inhibitor ș.a. Pe de altă parte și relațiile interneuronale intramurale sînt complexe. Unii neuroni intramurali acționează prin mai mulți mediatori. În același timp, la nivel gastric aceeași substanță poate să apară în calitate de neuromediator sau hormon sau poate fi stimulatoare sau inhibitoare în funcție de unele relații interneuronale, realizîndu-se un complicat mecanism micromodulator. Aceste relații nu au fost încă suficient elucidate în raport cu musculatura gastrică.

ROLUL HORMONILOR DIGESTIVI ÎN MOTRICITATEA STOMACULUI

Contracțiile stomacului, ca și ale altor organe digestive, se află sub influența diferiților hormoni digestivi. Se afirmă că, în general, hormonii digestivi *influențează motricitatea și secreția* în același sens (Davenport, 1971). Ei acționează atît pe motricitatea interdigestivă cît și pe cea postprandială. Prin ei se manifestă acțiunea lipidelor, acizilor și altor factori chimici din chim care,

reglementează evacuarea gastrică. În acest mecanism este inclusă gastrina, colecistokinina, secretina, motilina și alții cu acțiune încă mai puțin cunoscută.

Gastrina este un stimulator al motricității gastrice. Crește frecvența și amplitudinea undelor peristaltice. Contractă, cum s-a arătat, sfincterul esofagian inferior, prevenind regurgitarea. Acționează pe receptori specifici.

Colecistokinina (CCK) secretată postprandial de duoden, jejun și ileon, inhibă contracțiile stomacului *in situ*, deoarece concurează efectul gastrinei secretată în aceleași circumstanțe, datorită secvenței comune de reziduuri de aminoacizi pe care le are. Stimulează *in vitro* activitatea motorie a stomacului, datorită lipsei gastrinei.

Secretina, secretată de duoden și restul intestinului, în primul rînd prin excesul de acid, este un inhibitor al motricității și evacuării gastrice, efect ce contribuie alături de cel principal pe care îl are, de a stimula secreția pancreatică de bicarbonat, la neutralizarea conținutului acid al duodenului.

Motilina, secretată de celulele endocrine dispersate în mucoasa intestinală sub influența unui conținut de acid și de lipide, activează întreaga motricitate gastro-intestinală. Stimulează evacuarea stomacului. Acțiunea ei se exercită în context cu influențele vegetative nervoase.

Glucagonul și *enteroglucagonul*, secretați de celule ale sistemului endocrin difuz din intestin sub acțiunea glucidelor și trigliceridelor, inhibă contracțiile periodice „de foame" ale stomacului. Concomitent dispare și senzația de foame. Efectul lor poate fi datorat hiperglicemiei pe care o provoacă.

Prostaglandinele endogene din seria PGE moderează activitatea motorie.

Refluxul duodeno-gastric. Refluxul duodeno-gastric survine „à jeun" ca un fenomen intermitent. Refluxul duodeno-gastric nu ar fi influențat de pilor, care s-ar comporta față de el ca un „polițist în paradis", absența nefiindu-i observată (Müller-Lissner și colab., 1981). Totuși, postprandial, pilorul poate fi o valvă antireflux. Pilorectomia și piloroplastia cresc refluxul postprandial la cîini.

Joncțiunea gastro-duodenală. Între stomac și duoden a fost descris un complex funcțional, „joncțiunea gastro-duodenală", formată din pilor și bulbul duodenal. Porțiunea antrală și pilorică a acestei joncțiuni formează o pompă peristalică și o pîlnie. Bulbul duodenal (2—5 cm^3) are o formă sferică (fig. 4.39) cu o capacitate de 5—10 ml.

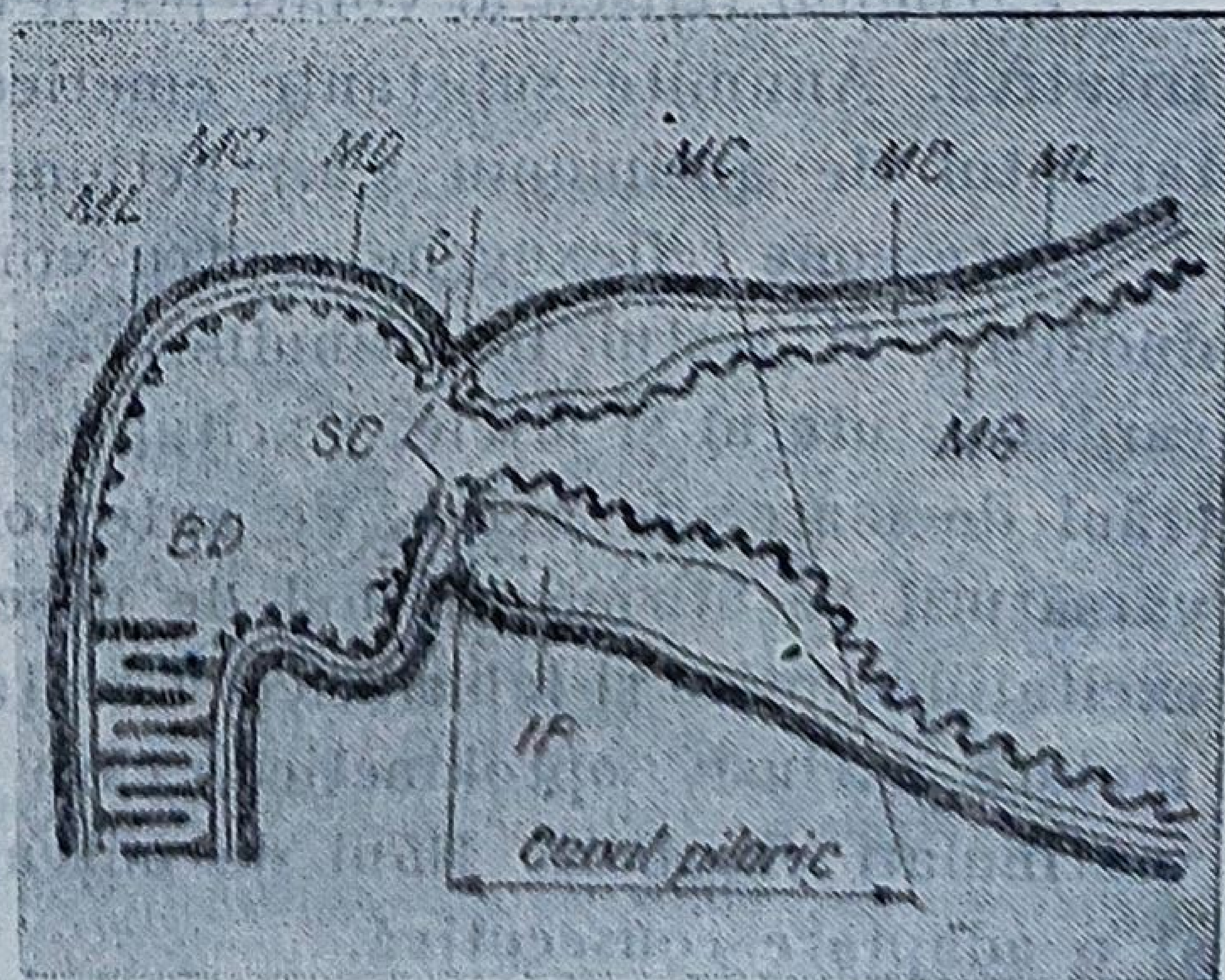


Fig. 4.39 — Joncțiunea gastro-duodenală. MG — mucoasă gastrică; ML — musculatură longitudinală; MC — musc. circulară; SC — sept de țesut conjunctiv; IP — inel piloric; BD — bulb duodenal (Edward și colab.).

Joncţiunea gastro-duodenală este reglementată din punct de vedere al motricităţii de *pace-maker*-ul fundic. Duodenul are un *pace-maker* situat în apropierea sfincterului Oddi, ce imprimă porţiunii subiacente o frecvenţă mai mare a contracţiilor. Cele două segmente motorii sînt totuşi corelate printr-un procent de contracţii duodenale ce le continuă pe cele gastrice (85%), ca un răspuns la distensia prin conţinutul ce a ajuns la acest nivel, care uneşte cele două porţiuni funcţionale şi prin continuitatea unor fibre musculare ce conduc ritmul electric de bază, care determină contracţii care se adaugă celor de origine duodenală, mărindu-le frecvenţa.

VOMA

Rolul vomei (vărsăturii) este de a evacua substanţele toxice şi iritative din stomac şi duoden. Voma poate fi produsă în primul rînd de stimuli din faringe, dintr-o zonă din apropiere de cavitatea bucală, din stomac, dar şi din numeroase alte zone interoceptive, digestive şi extradigestive. Este precedată de senzaţia de greaţă.

Voma este produsă de contracţia diafragmei şi musculaturii abdominale, ca şi de modificări motorii din intestin, duoden, stomac, esofag, faringe şi cavitatea bucală. La începutul vomei fundul şi corpul stomacului se relaxează. La nivelul incizurii angulare antrale apare o contracţie care impiedică deplasarea conţinutului gastric spre stomacul distal şi duoden. În duoden şi în intestin apar unde antiperistaltice. Sfincterul esofagian inferior, esofagul şi sfincterul esofagian superior se relaxează. Glota închide căile pulmonare, laringele şi hioidul sînt trase în jos şi înainte; astfel încît capacitatea gîtlejului creşte. Vălul palatului se ridică şi închide accesul spre nasofaringe. Prin aceste modificări, conţinutul gastric şi uneori duodenul este eliminat prin cavitatea bucală.

Centrul vomei este situat în bulb, în formaţia reticulată dorso-laterală, în apropierea centrilor vasomotori, respiratori şi salivari, fapt care explică o serie de reacţii vegetative care o însoţesc (salivaţie, paloare ş.a.). Centrul vomei poate fi stimulat şi pe cale umorală, prin chemoreceptori situaţi în apropierea centrului vomei, în planşeul ventriculului al IV-lea, în *area postrema*, neprotejată de bariera hemato-encefalică. Astfel se produce voma prin administrare de apomorfină. Impulsurile sînt transmise la centrul vomei.

Excitanţii reflecşi ai vomei pot fi de natură mecanică, chimică, toxică sau iritativă. Anumite substanţe emetice (muştarul, ipeca, clorura de mercur, tartratul de antimoniu ş.a.) acţionează prin excitarea mucoasei gastrice.

Alte zone reflexogene pentru vomă din tractul digestiv sînt apendixul, duodenul şi restul intestinului, iar extradigestive labirintul, musculatura cardiacă, uterul şi altele. Excitaţiile labirintice sînt cauza *răului de mişcare* (răul de mare, de avion, de automobil s.a.) ce se manifestă prin greaţă şi vărsături. Se afirmă că răul de mişcare este produs de o disociaţie dintre excitaţiile optice şi labirintice. Greaţa şi voma pot fi produse şi printr-o stimulare exclusiv optokinetică, care stimulează centrul vomei prin centrii vestibulari din bulb. Răul de mişcare poate fi amendat prin antrenament şi o adaptare consecutivă.

Greața și voma pot fi provocate prin *excitații olfactive*, prin mirosuri sau prin *stimuli psihici* emotivi cu caracter repugnant, repulsiv. Greață și chiar vărsături pot fi provocate și printr-un reflex condiționat, cum poate fi mirosul de benzină, ceea ce demonstrează intervenția unei componente corticale.

MOTRICITATEA INTESTINALĂ

INTESTINUL SUBȚIRE (DUODEN, JEJUN ȘI ILEON)

Motricitatea intestinului subțire (duodenului, jejunului și ileonului) este realizată de contracția musculaturii netede longitudinale (externă) și circulare (internă), ultima mai dezvoltată în porțiunea proximală. Contracțiile intestinale sînt produse de proprietatea intrinsecă a musculaturii de a emite *impulsuri automate*. Sînt deci de natură *miogenă*. Ele sînt reglate de plexul mienteric (Auerbach), situat între cele două straturi musculare(fig. 4.40). Plexul mienteric (intramural) are structură complexă. La rîndul lui plexul mienteric este influențat de inervația vegetativă extrinsecă.

Intestinul subțire prezintă, ca și stomacul, o motricitate interdigestivă și una postalimentară. Motricitatea *interdigestivă* spală intestinul de reziduurile alimentare și de celulele descuamate. Motricitatea *postprandială* intervine în digestie și absorbție prin mixarea, propulsia și creșterea presiunii intraluminale.

Motricitatea interdigestivă. În perioadele interdigestive activitatea motorie a intestinului este, ca și a stomacului, intermitentă. Din *pace-maker*-ul duodenal pornesc complexe motorii migratorii care străbat întregul intestin în cca 2 ore. Spre porțiunea terminală a intestinului subțire ele înaintează mai rapid (fig. 4.41).

Activitatea motorie intestinală interdigestivă este caracterizată, ca și cea a stomacului, printr-o fază de repaus sau de contracții slabe de tip I, care durează mai mult, urmate de complexul motor format de contracții

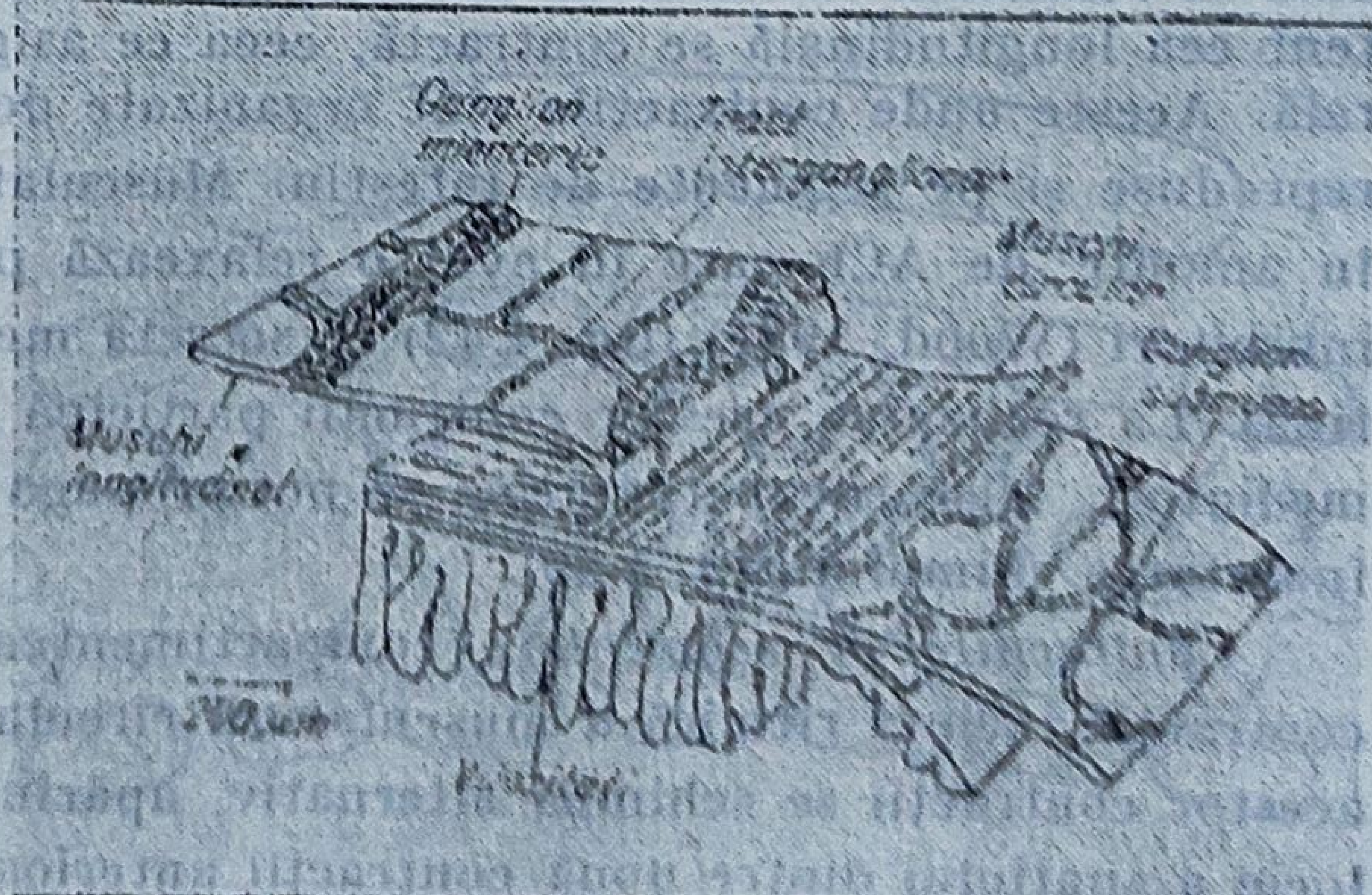


Fig. 4.40 — Structura stratificată a intestinului evidențiată prin microdisecție (Roman și Ginella, 1981).

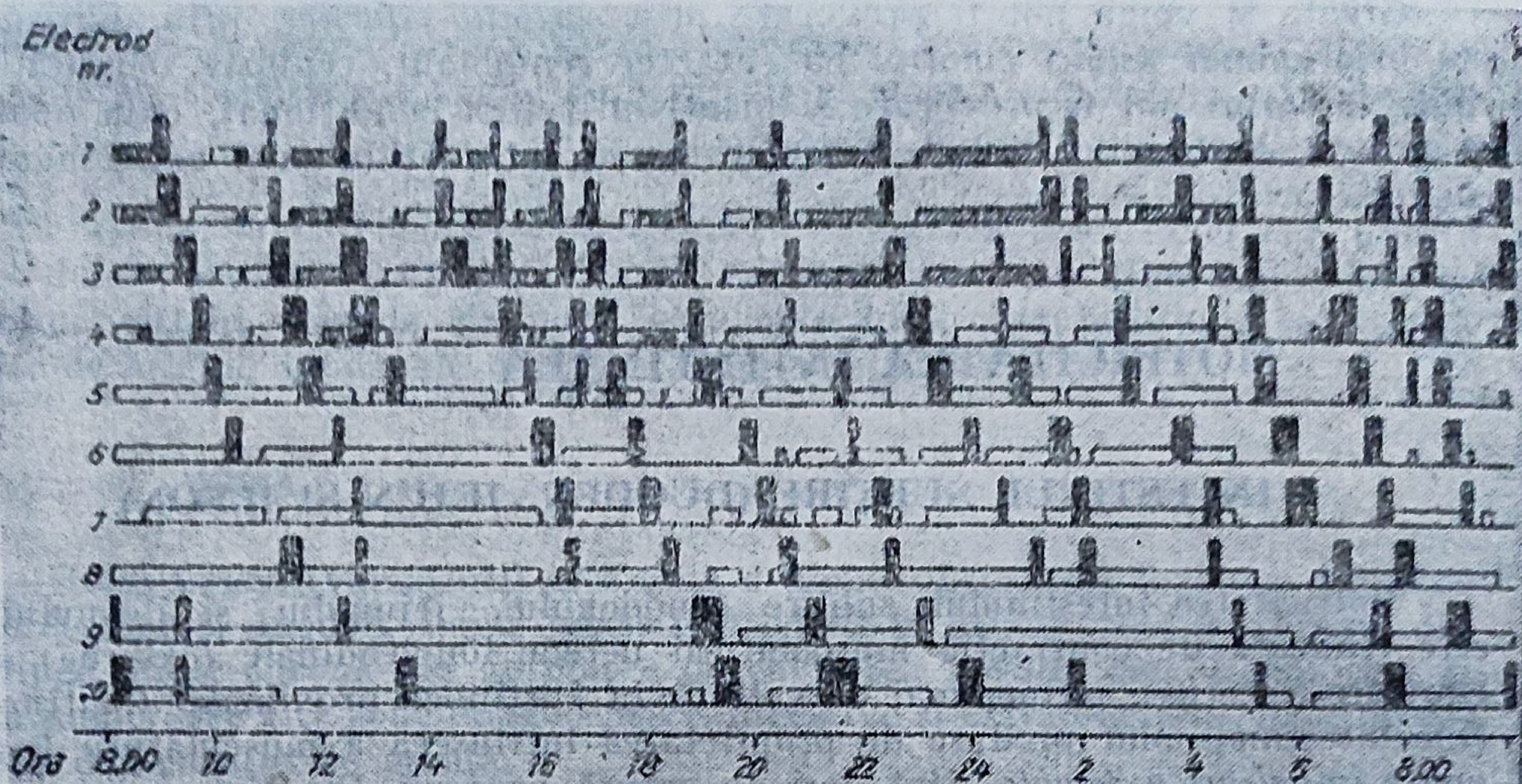


Fig. 4.41 — Distribuția temporară a potențialelor de vîrf înregistrate la om cu 10 electrozi fixați de la duoden la ileon din care rezultă timpul de cca 2 ore necesar pentru parcurgerea intestinului. Înregistrare „à jeun" timp de 24 ore. Sînt însemnate și diferite faze ale complexelor migratorii mioelectrice : faza I-a, linii ; a II-a, carouri nehașurate ; a III-a carouri hașurate. Nu toate complexele ajung în ileon (Fleckenstein și Oigaard, 1978).

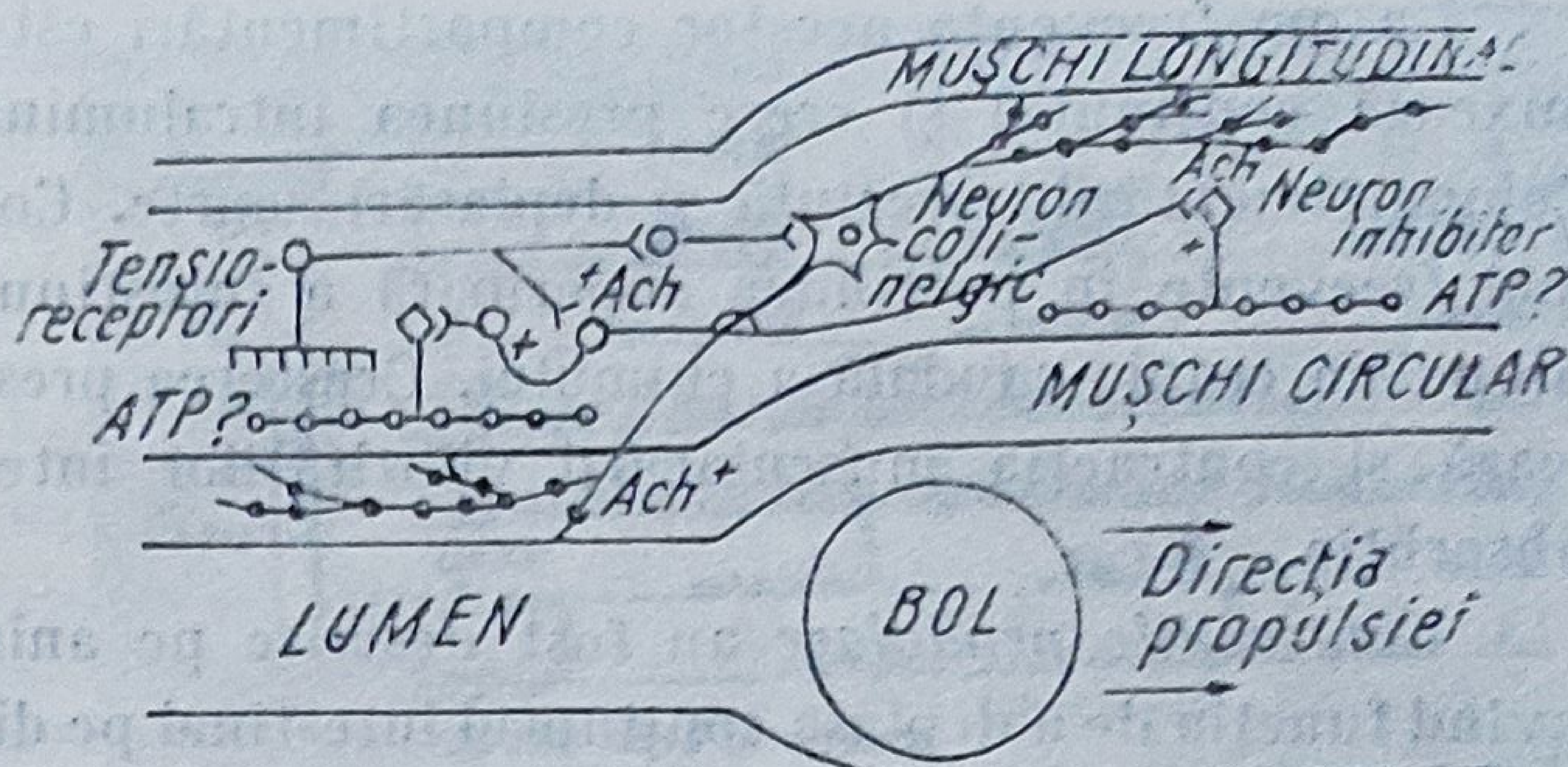
de tip II ample și neregulate, din contracții de tip III, frecvente (18 c/min) și mai puternice, ce durează în jur de 14 min, urmate de o scurtă fază de contracții neregulate de tranziție spre faza de repaus, de tip IV.

Motricitatea postprandială. În decursul digestiei, roentgenologic au fost descrise trei tipuri de contracții, peristaltice, segmentare și pendulare (Cannon, 1902).

Contracțiile peristaltice sînt factorul principal de propulsie a conținutului intestinal. Unele sînt mai localizate, ca cele inițiate de distensia unui segment intestinal care provoacă prin stimularea tensioreceptorilor propulsia conținutului intestinal după „legea intestinului" descrisă de Bayliss și Starling ; în amonte musculatura circulară se contractă și concomitent cea longitudinală se relaxează iar în aval musculatura circulară se relaxează și concomitent cea longitudinală se contractă, ceea ce asigură bolului o deplasare aborală. Aceste unde contractile sînt organizate de plexul mienteric. Ele pot fi reproduse și pe segmente de intestin. Musculatura circulară este stimulată în amonte de ACh care în aval o relaxează prin stimularea unor neuroni inhibitori (Wood, 1981) (fig. 4.42) ce secretă mediatori inhibitori (somatostatină). La realizarea acestor contracții participă însă și alți neuroni și neuromediatori. Mișcările peristaltice se pot propaga pe distanțe lungi. Ele asigură înaintarea chimului (fig. 4.43).

Contracțiile de segmentare compartimentează fazic intestinul printr-o contracție inelară ritmică a musculaturii circulare pe porțiuni înguste. Locul acestor contracții se schimbă alternativ, apărînd succesiv în porțiunea mijlocie a spațiului dintre două contracții anterioare (fig. 4.44).

Fig. 4.42 — Stimularea tensioreceptorilor din musculatura intestinală.



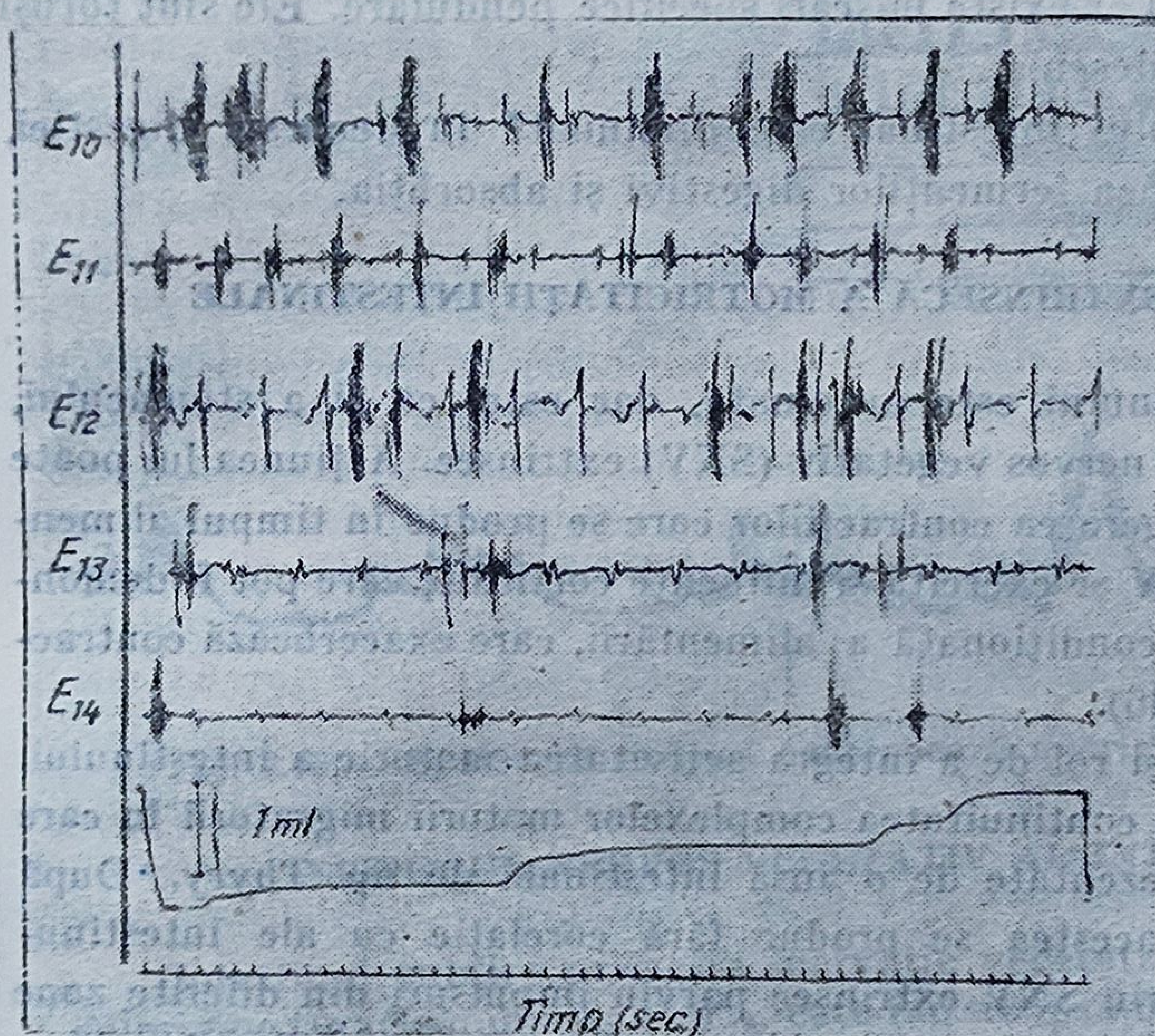


Fig. 4.43 — Electrozi distali (E_{10-14}) ce înregistrează curenți de acțiune ai contracțiilor; efluentul recoltat dintr-o canulă imediat distală de E_{14} (Summers și colab., 1981).

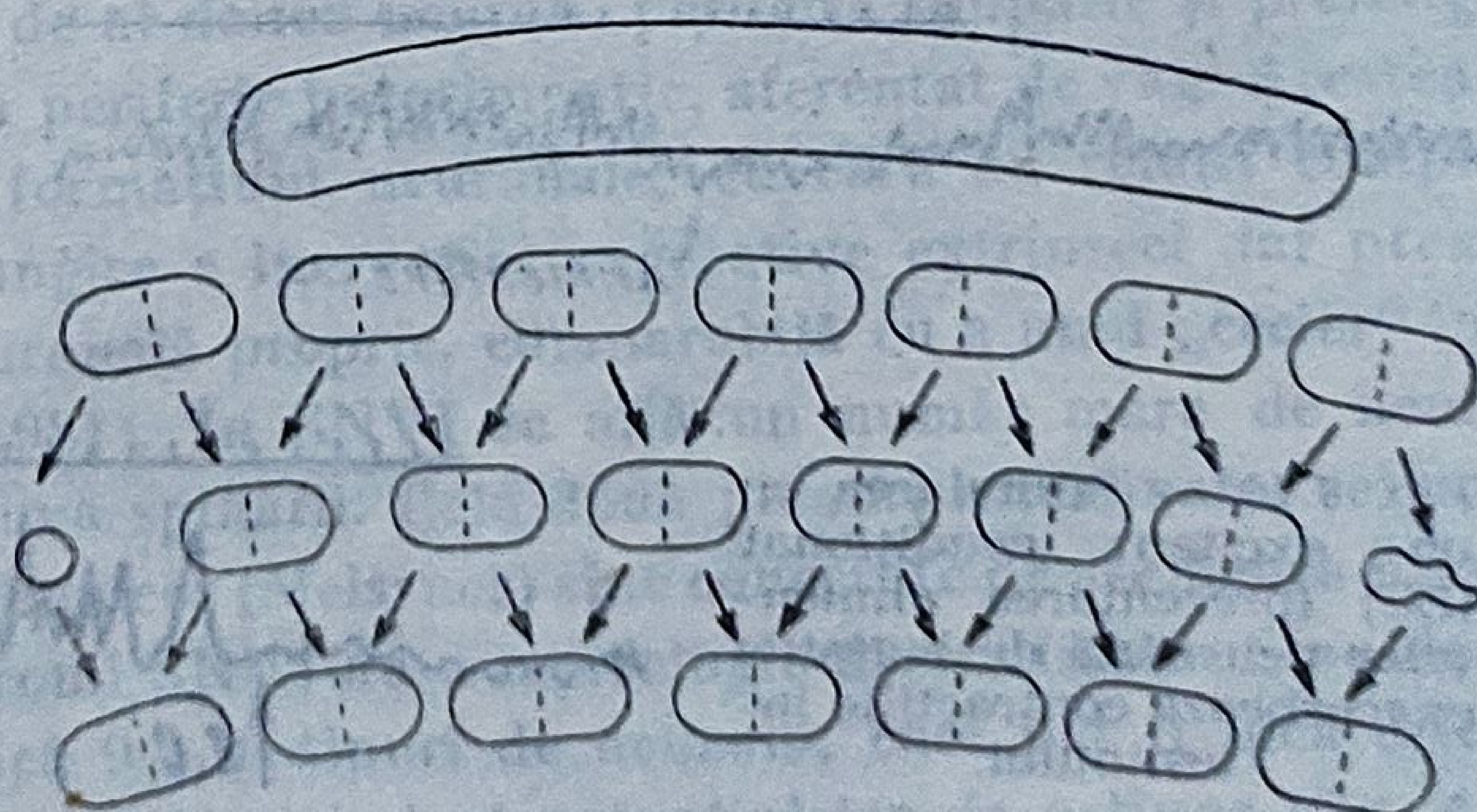


Fig. 4.44 — Mișcările de segmentare ale intestinului (Cannon).

La om frecvenţa acestor compartimentări este de cca 8 pe minut. Ele mixează conţinutul şi cresc presiunea intraluminală, favorizînd absorbţia. Compartimentările prezintă şi deplasări scurte. Contracţiile segmentare sînt mai frecvente în porţiunea superioară a intestinului, ceea ce contribuie la propulsia cranio-caudală a chimului. Creşterea presiunii intraluminale stimulează şi contracţia musculaturii vilozităţilor intestinale, care intervine în absorbţie.

Contracţiile pendulare au fost descrise pe animale şi cîteodată pe om, avînd funcţia de a deplasa conţinutul intestinal pe distanţe mari, de cca 16 cm, cu o viteză de 1,2 cm/sec, ceea ce ajută la malaxarea lui. Caracterul de pendulare ar putea fi determinat de contracţii asimetrice ale musculaturii longitudinale. Se afirmă că nu ar exista mişcări specifice pendulare. Ele sînt totuşi vizibile pe un abdomen deschis.

Propulsia conţinutului intestinal este diminuată în decursul digestiei, ceea ce înlesneşte acţiunea fermenţilor digestivi şi absorbţia.

REGLAREA EXTRINSECĂ A MOTRICITĂŢII INTESTINALE

Motricitatea intestinului este automată, dar este, ca şi a stomacului, sub controlul sistemului nervos vegetativ (SNV) extrinsec. Acţiunea lui poate fi demonstrată prin exagerarea contracţiilor care se produc în timpul alimentării (fig. 4.45). Prin SNV se exercită şi influenţe corticale, care pot fi demonstrate prin stimularea condiţionată a alimentării, care exacerbează contracţiile intestinului (fig. 4.46).

SNV extrinsec are şi rol de a integra activitatea motorie a intestinului. Acest aspect rezultă din continuitatea complexelor motorii migratorii în care se integrează şi cele prezentate de o ansă intestinală de tip Thyry. După denervare extrinsecă, acestea se produc fără corelaţie cu ale intestinului *in situ* (fig. 4.47). Prin SNV extrinsec parvin impulsuri din diferite zone reflexe, realizînd reflexe extra- şi intradigestive, ca de ex. reflexul gastro-intestinal (fig. 4.48).

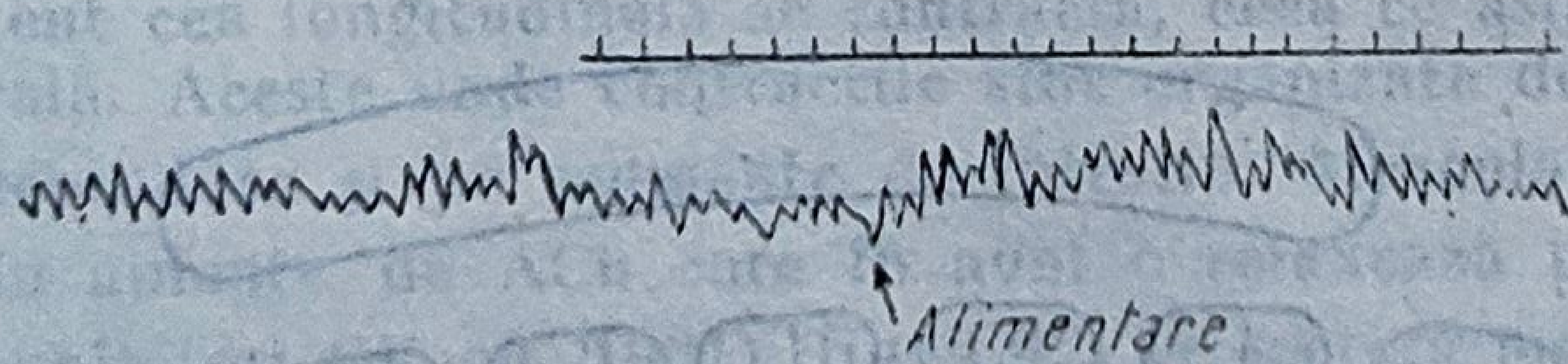


Fig. 4.45 — Alimentarea (A) stimulează la cîine contracţiile intestinului (înregistrare manometrică din fistule Thiry-Vella).

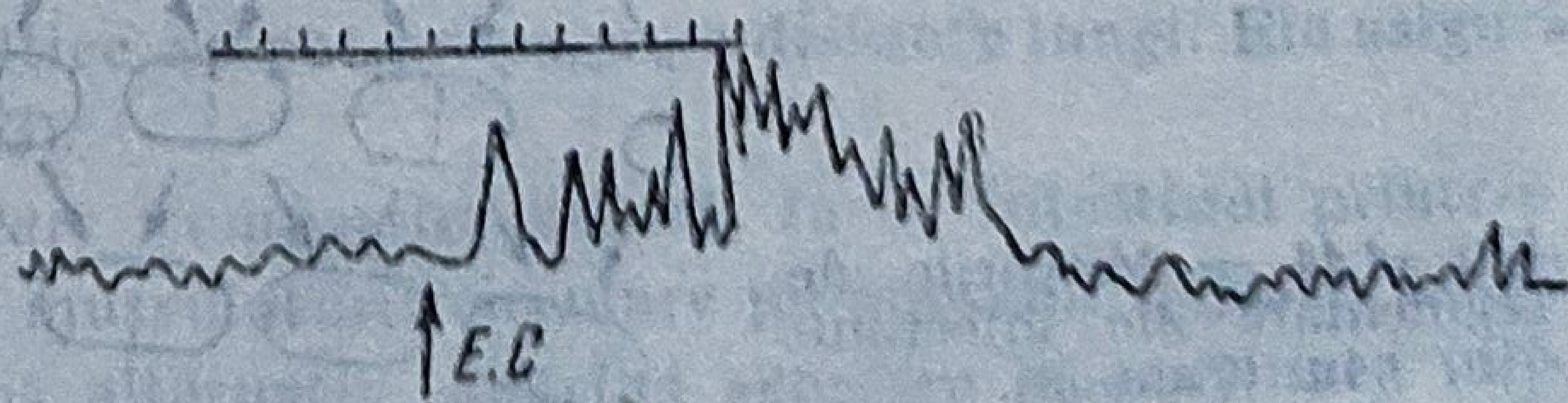
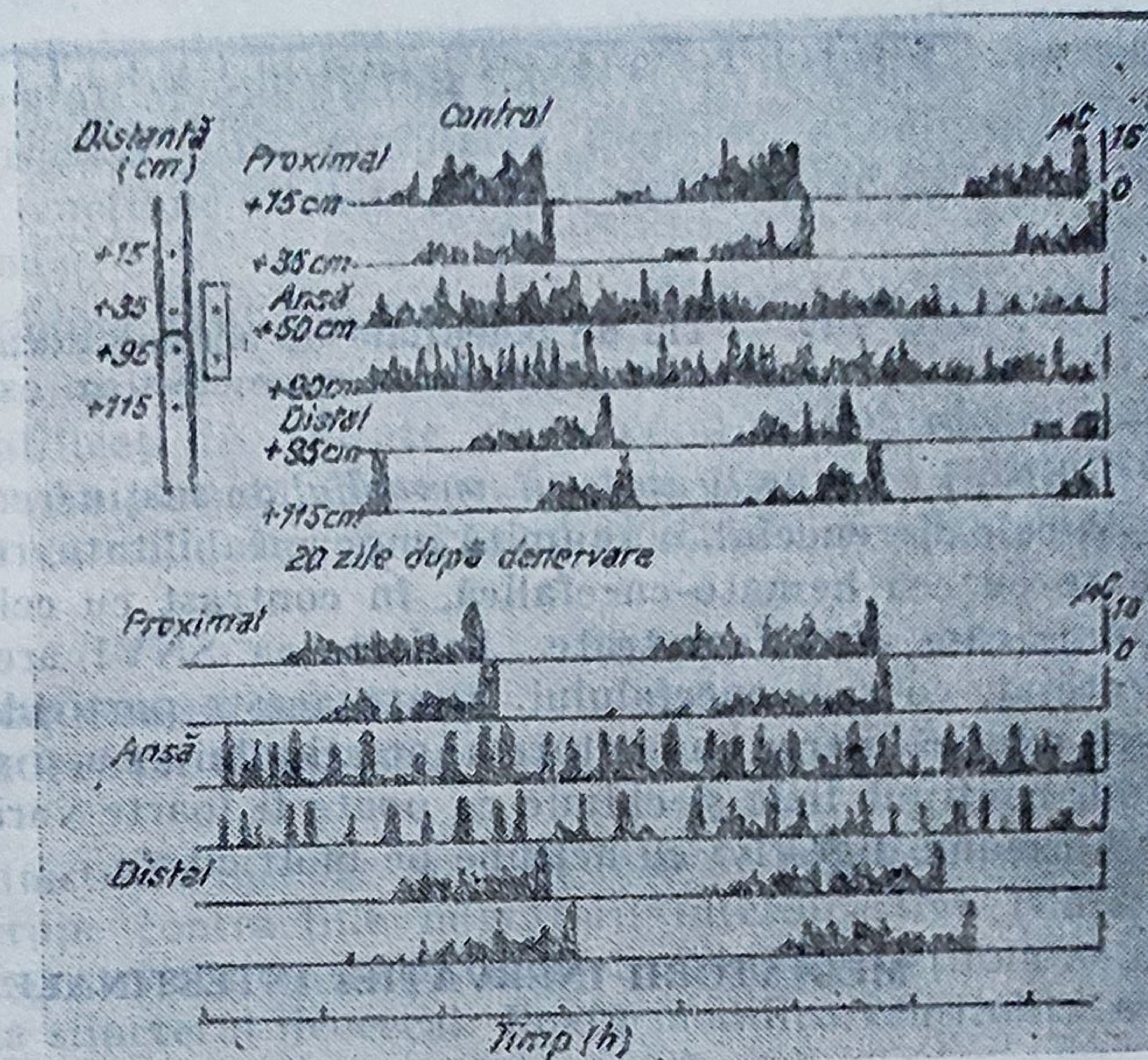


Fig. 4.46 — Stimularea cu un excitant condiţionat (EC) (prezentarea alimentelor neurmată de ingestie) exacerbează contracţiile intestinului.

Fig. 4.47 — Denervarea unei anse Thyry-Vella nu abolește complexele migratorii mioelectrice dar le desincronizează față de intestinul *in situ* (Bueno și colab., 1979).



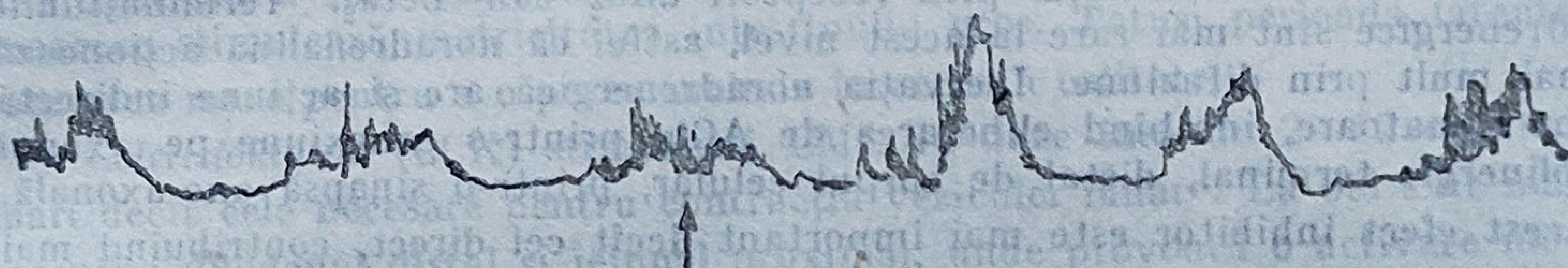


Fig. 4.48 — Spălătura gastrică exacerbează motricitatea intestinală (1956).

SISTEMUL NERVOS VEGETATIV AL INTESTINULUI

Intestinul subțire primește inervație vegetativă simpatică prin neuroni de origine toracică, din $T_5 - T_{12}$, care fac sinapsă cu al doilea neuron periferic în ganglionul celiac și mezenteric superior, și parasimpatică prin vag, ce face sinapsă cu al doilea neuron în plexul mienteric.

Sistemul nervos vegetativ al intestinului (SNVI) conține deci terminațiuni axonale ale celui de al doilea neuron periferic simpatic și prelungirile celui de al doilea neuron periferic parasimpatic, aferentat de vag. Acestea fac sinapsă cu variate alte formațiuni neuronale, cu care au relații complexe. SNVI este astfel o prelungire a inervației vegetative extrinseci dar prezintă și o importantă rețea neuronală proprie, comparabilă cu a unui „creier" intestinal (Gerson și Erde, 1981). În SNVI se află un număr mare de neuroni, apropiat de cel din măduva spinării. Cele două plexuri intestinale, cel mienteric (Auerbach) și cel submucos (Meissner) sînt conectate de asemenea printr-o rețea de conexiuni. Neuronii SNVI au o morfologie diversificată. S-au descris cu microscopia electronică 9—10 tipuri de neuroni, care pot fi încă diferențiați cu ajutorul imunohistochimiei și al potențialelor de acțiune (fig. 4.49).

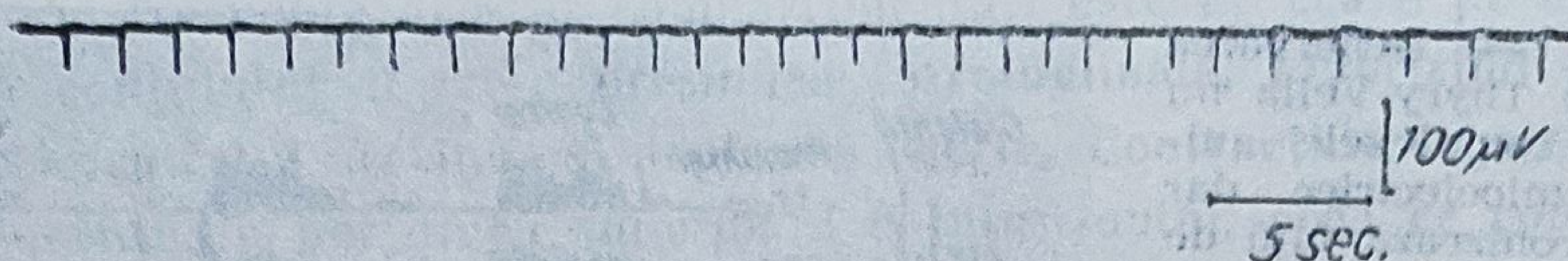


Fig. 4.49 — Tip de potențiale de acțiune dintr-un ganglion mienteric înregistrate cu microelectrozi extracelulari.

SNVI conține și un *țesut nevroglial* de susținere. Capilarele SNVI prezintă, ca și cele din encefal, o anumită impermeabilitate, realizînd o *barieră* asemănătoare cu cea hemato-encefalică, în contrast cu celelalte capilare ale intestinului, care sînt fenestrate. Activitatea SNVI are loc deci într-un mediu protejat, ca și a encefalului. Toate aceste particularități de inervație intrinsecă explică marea capacitate a intestinului de a-și adapta activitatea motorie unui conținut fizic și chimic ce poate fi foarte variat. La aceasta contribuie și hormonii digestivi cu acțiune pe motricitate.

MEDIATORII INERVAȚIEI INTESTINALE

Inervația adrenergică acționează prin noradrenalină care inhibă musculatura netedă a intestinului prin receptori alfa$_2$ sau beta$_2$. Terminațiunile adrenergice sînt mai rare la acest nivel, astfel că noradrenalina acționează mai mult prin difuziune. Inervația noradrenergică are și acțiune indirectă tot frenatoare, inhibînd eliberarea de ACh, printr-o conexiune pe axonul colinergic terminal, distal de corpul celular, printr-o sinapsă axo-axonală. Acest efect inhibitor este mai important decît cel direct, contribuind mai mult la inhibiția produsă de noradrenalină. Tonusul inhibitor este dominant, stimularea contracțiilor fiind mai mult realizată prin diminuarea inhibiției stimulului colinergic.

Terminațiuni noradrenergice există și în submucoasă, unde stimulează secreția de serotonină.

Inervația colinergică prezentă în intestin este de proveniență diferită. O parte din ACh este secretată de terminațiunile vagale, o parte de al doilea neuron periferic din sistemul parasimpatic și o parte de neuroni intrinseci cu descărcare spontană. Efectele stimulării colinergice sînt întrerupte de blocarea receptorilor muscarinici (cu atropină) sau nicotinici (cu hexametoniu).

Inervația serotoninergică stimulează motricitatea intestinală. Intervine în realizarea peristalticei. Există probabil și o sinapsă inhibitoare pe axonii colinergici, ca și în cazul fibrelor noradrenergice, cu efect de asemenea frenator, prin inhibarea axonilor colinergici excitatori.

Intestinul conține și o cantitate mare de serotonină secretată de celulele argentafine din mucoasă. De fapt mucoasa gastro-intestinală este cea mai importantă sursă de serotonină din organism.

Inervația peptidergică. În plexul mienteric se află numeroși neuroni ce acționează prin neuromediatori peptidergici, ca VIP, somatostatina, substanța P, enkefalina. Există și neuroni extrinseci ce le secretă la acest nivel.

Relaţia lor cu ceilalţi mediatori, ca şi cea dintre cei peptidergici, este complexă. VIP şi somatostatina inhibă motricitatea intestinală. Deoarece axonii intrinseci care le secretă sînt îndreptaţi aboral, au fost implicaţi în relaxarea aborală a musculaturii circulare produsă prin stimularea mecanică, conform legii Bayliss şi Starling. VIP are o acţiune inhibitoare mai slabă, avînd importanţă mai mică decît somatostatina.

Inhibitoare este şi *enkefalina*, probabil tot sau şi printr-o sinapsă axonală cu axonii colinergici.

În SNVI au fost identificaţi în calitate de mediatori peptidergici şi gastrina, CCK, neurotensina, bombezina. Notăm că unele din aceste substanţe au şi rol de hormoni digestivi, acţionînd în această calitate şi asupra motricităţii.

ACŢIUNEA HORMONILOR DIGESTIVI ASUPRA MOTRICITĂŢII INTESTINALE

Gastrina exogenă administrată în doze mari în faza de repaus contractă intestinul subţire şi întrerupe contracţiile migratorii interdigestive (CMI). Dozele mici (fiziologice) de gastrină nu au aceste efecte. Singura acţiune netă a gastrinei este de a relaxa sfincterul ileocecal. Poate modifica sensibilitatea la diferiţi stimuli umorali prezenţi în faza postprandială.

Gastrina a fost considerată un component al reflexului gastro-colic, deoarece stimulează motricitatea intestinului gros. Totuşi perioada latentă este prea mare pentru a o putea include în această calitate.

Colecistokinina (CCK) stimulează CMI, în doze însă de 2—10 ori mai mari decît cele necesare pentru contracţia veziculei biliare. La om sînt mai receptivi duodenul distal şi jejunal proximal, unde provoacă o activare motorie interdigestivă neregulată. În doze mari accelerează tranzitul intestinal, efect folosit în terapia ileusului chirurgical şi în atonia intestinală.

Stimulează ca şi gastrina, contracţiile intestinului gros.

Secretina exogenă inhibă în doze mari CMI din duoden şi jejun. Stomacul este mai sensibil. Nu are acţiune asupra activităţii motorii postprandiale a intestinului subţire. Inhibă motricitatea recto-sigmoidă.

Glucagonul, în cantităţi mici stimulează CMI. În cantităţi mari inhibă pînă la paralizie motricitatea intestinului subţire, aspect ce rezultă din staza jejunală şi constipaţia ce au fost observate după o tumoră secretoare de glucagon, care au dispărut după operaţie (Gleeson şi colab., 1971). S-a atribuit glucagonului un rol în transformarea CMI în activitatea motorie postalimentară. Glucagonul exogen inhibă la om motricitatea colonului.

Nu se cunoaşte importanţa lui fiziologică. Acţiunea lui poate fi apreciată şi în legătură cu o hiperglicemie pe care o provoacă.

Motilina (MOT) exogenă provoacă apariţia CMI (fig. 4.50). CMI de tip III coincid cu o secreţie ciclică de motilină. Totuşi concentraţia ei plasmatică poate fi crescută în lipsa CMI. Efectul ei este deci interferat cu al unor factori inhibitori.

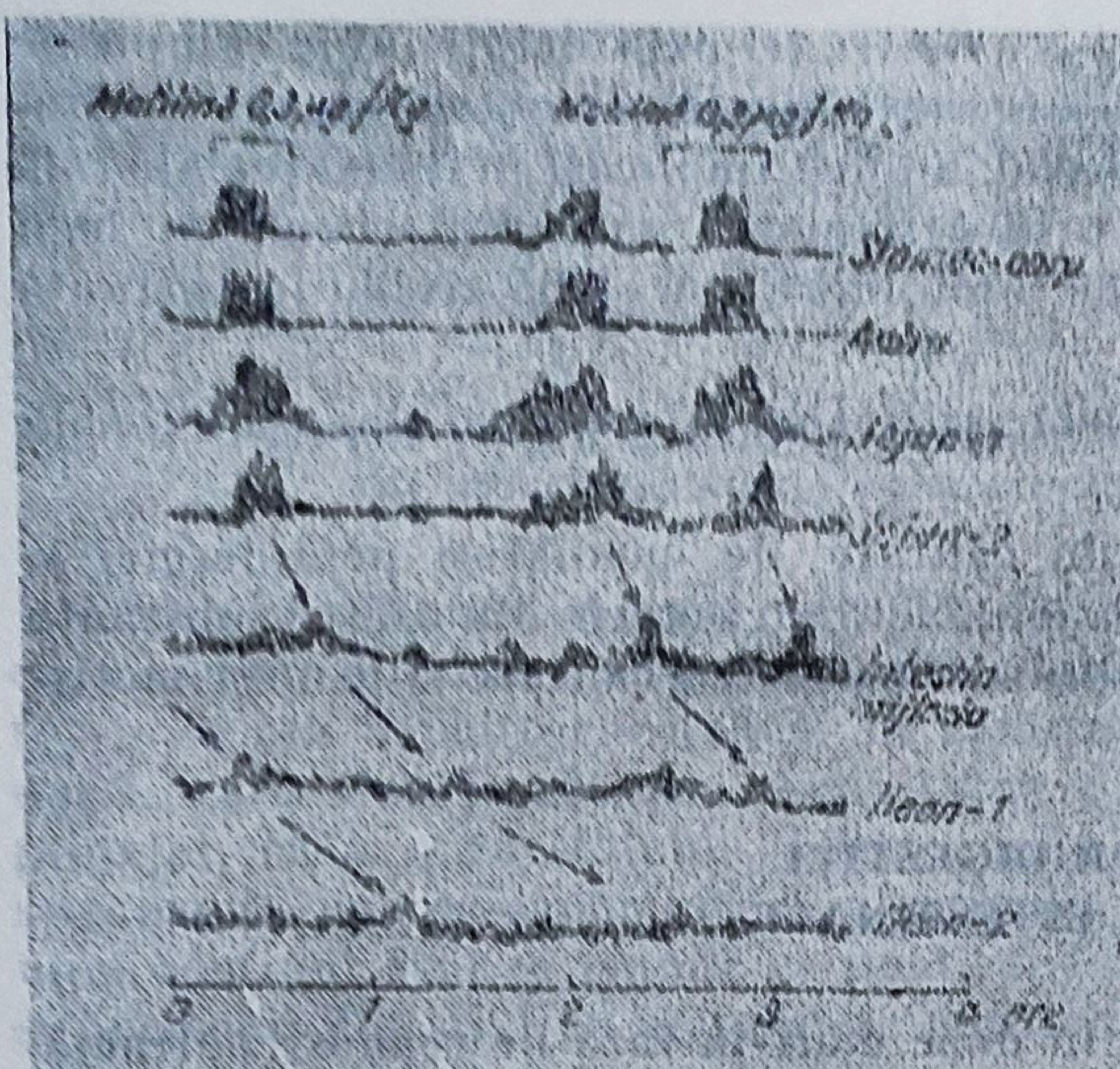


Fig. 4.50 — Efectul declanşator al motilinei pe complexele motorii migratorii. Se remarcă şi creşterea vitezei de propagare spre porţiunea distală (Itoh şi colab., 1978).

JONCŢIUNEA ILEO-CECALĂ

Conţinutul intestinului subţire se deplasează în cec prin joncţiunea ileo-cecală. Deplasarea aborală a conţinutului intestinal este realizat de *valvula ileo-cecală*, care acţionează ca o supapă, şi de *sfincterul ileo-cecal* (SIC). Valvula ileo-cecală este formată prin invaginarea oblică a ileonului în cec. SIC este o îngroşare a musculaturii circulare din ileonul terminal, lungă de cca 4 cm, a cărui importanţă funcţională rezultă din existenţa unei zone de presiune crescută. SIC se deschide prin distensia exercitată în ileonul distal şi se contractă prin distensia cecului, ceea ce contribuie la deplasarea cranio-caudală a chimului.

Calitatea de sfincter a porţiunii terminale a ileonului rezultă dintr-o serie de proprietăţi ce-l diferenţiază de ileonul şi colonul învecinat. Răspunde mult mai slab la acetilcolină decît ileonul şi colonul învecinat dar este puternic contractat prin alfa-receptori, care relaxează ileonul şi colonul.

Acest răspuns de contracţie prin alfa-receptori este o caracteristică generală a sfincterelor gastro-intestinale „adevărate". Cel piloric nu intră în această categorie.

Masticaţia şi emoţiile produc o deschidere mai frecventă a SIC şi, consecutiv, un transfer mai intens al conţinutului intestinal spre cec.

Presiunea din SIC creşte la cîini în perioada postalimentară (Kelley şi DeWeebe, 1969). Sistemul de pasaj ileo-cecal reţine astfel conţinutul intestinului subţire, optimizînd digestia şi absorbţia. SIC împiedică refluxul florei intestinale spre ileon. Această barieră nu este însă complet efectivă, pentru că bariul introdus rectal poate fi vizualizat şi în ileon.

INTESTINUL GROS

Motricitatea intestinului gros contribuie la formarea materiilor fecale prin modificarea presiunii ce determină absorbţia apei şi deplasează conţinutul spre rect. Această motricitate este asigurată de musculatura cir-

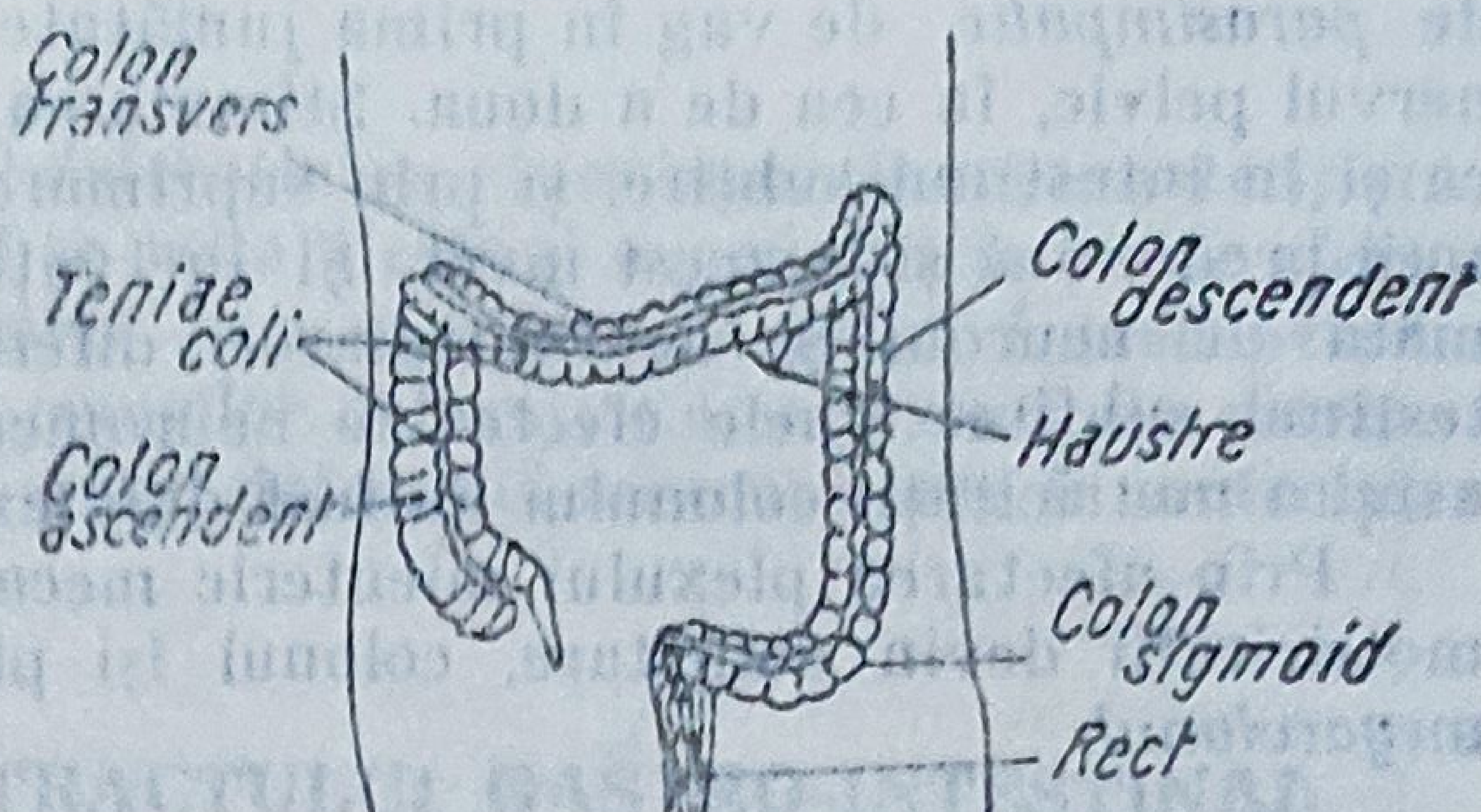


Fig. 4.51 — Colonul, cu saculaţii, şi rectul.

culară şi longitudinală (trei fişii de *taenia coli*), influenţată de inervaţia intrinsecă şi extrinsecă (parasimpatică şi simpatică) şi de hormoni digestivi. Conţinutul cecului se deplasează pasiv spre colonul proximal, datorită umplerii cu chim parvenit din ileon, aşa cum rezultă din faptul că în această regiune nu a putut fi depistată o activitate motoric, sau, dacă există, ea este foarte slabă. La animale au putut fi identificate *mişcări antiperistaltice* (Cannon, 1902). La om sînt evidente în stările de spasticitate. Acestea cresc presiunea intraluminală şi intervin astfel în absorbţia componentei lichide a chimului. La om peristaltismul este slab. Activităţii motorii slabe îi corespunde un plex mienteric şi o inervaţie extrinsecă slab dezvoltate. Plexul mienteric este mai dezvoltat în porţiunea terminală a colonului.

Colonul prezintă o segmentare caracteristică care îl împarte în porţiuni cilindrice denumite *haustre* (saculaţii) (fig. 4.51) produse de contracţia musculaturii circulare şi replierea mucoasei datorită contracţiei musculaturii longitudinale, organizată în cele trei fascicule de *taenia coli*, care sînt mai scurte decît mucoasa. Contracţiile haustrale avansează pe distanţe scurte şi au rolul de a creşte presiunea intraluminală şi de a contribui în consecinţă la absorbţia apei şi electroliţilor. Haustrele pot fi vizualizate radiologic, cînd intestinul gros conţine substanţă de contrast (bariu).

Intestinul gros prezintă şi *mişcări propulsive*, care încep la flexura hepatică cuprinzînd segmente largi de intestin şi uneori deplasînd conţinutul în masă, pe distanţe mari, de la un capăt la altul, prin contracţii ce se şi numesc contracţii în masă. Acestea se produc doar de două-trei ori în decurs de 24 de ore. Se presupune că deplasările în masă sînt produse de unde peristaltice, la care pot contribui şi contracţiile prezentate de *taenia coli*. Ele sînt iniţiate de distensia pereţilor intestinali sau după alimentare, prin *reflexul gastro-colic* şi *duodeno-colic*, iniţiate de distensia stomacului şi a duodenului. Pot fi produse şi de emoţii puternice. La reacţia motorie gastro-colică contribuie şi un mecanism hormonal. Aceste deplasări ale conţinutului spre colonul sigmoidian şi rect provoacă reflexul de defecaţie.

INERVAŢIA ŞI NEUROMEDIATORII

Motricitatea colonului este *inhibată* de inervaţia simpatică ce provine din segmentul toracal T_5—T_9 prin marele splanhnic, din T_9—T_{12}, prin micul splanhnic şi face sinapsă cu al doilea neuron periferic în ganglionul mezenteric superior şi inferior. Stimulul este mediat pe cale adrenergică. Există şi fibre inhibitorii neadrenergice. Activitatea motorie a colonului este *stimulată*

de *parasimpatic*, de vag în prima jumătate și de parasimpaticul sacrat, prin nervul pelvic, în cea de a doua. Stimularea activității motorii este realizată, ca și în intestinul subțire, și prin suprimarea inhibiției. Mecanismele inhibitorii predomină și la acest nivel. Și inervația intrinsecă a colonului este formată de neuroni și neuromediatori diferiți, mai puțin însă decît în intestinul subțire. Unele efecte ale neuromediatorilor și hormonilor digestivi asupra motricității colonului au fost deja expuse.

Prin afectarea plexului mienteric mecanismele intrinsec și extrinsec ale motricității devin deficitare, colonul își pierde tonicitatea și se realizează *megacolonul*.

DEFECAȚIA

Reflexul de defecație este stimulat de creșterea la 40—50 mmHg a presiunii exercitate de materiile fecale din rect. După un apel de defecație consimțit, se produce o peristaltică puternică pe colonul descendent care se și scurtează prin contracția fibrelor musculare longitudinale (*taenia coli*) fixate indirect, prin intermediul mușchilor retrococcigieni, pe coxal, iar sfincterele se relaxează. În consecință se produce evacuarea materiilor fecale.

În efortul de defecație, glota se deschide și musculatura abdominală se contractă, comprimînd conținutul colonului. Concomitent se contractă și mușchii ridicători anali, coccigieni și transversal perianal. Rectul este astfel adus în întîmpinarea materiilor fecale și planșeul pelvic este întărit.

În timpul efortului de defecație presiunea exercitată în rect de materiile fecale crește de la 20 mmHg, valoarea normală în poziție verticală, la 100—200 mmHg.

Căile reflexului de defecație. Distensia rectului produce apelul la defecație. Impulsurile aferente sînt transmise prin simpatic și parasimpatic. Începutul defecației este un act voluntar produs de relaxarea sfincterului anal extern prin înlăturarea acțiunii motorii pozitive a nervului rușinos extern, care este un nerv somatic cu originea în segmentele sacrate 2, 3 și 4. Relaxarea sfincterului intern și contracțiile rectului sînt apoi întreținute de impulsuri care pornesc din zona rectală și sînt conduse la centrul medular al defecației. Contracția rectului și relaxarea sfincterului intern sînt produse pe calea parasimpaticului, cu originea în S_2, S_3 și S_4 (fig. 4.52). Simpaticul cu acțiune antagonistă, participă mai puțin.

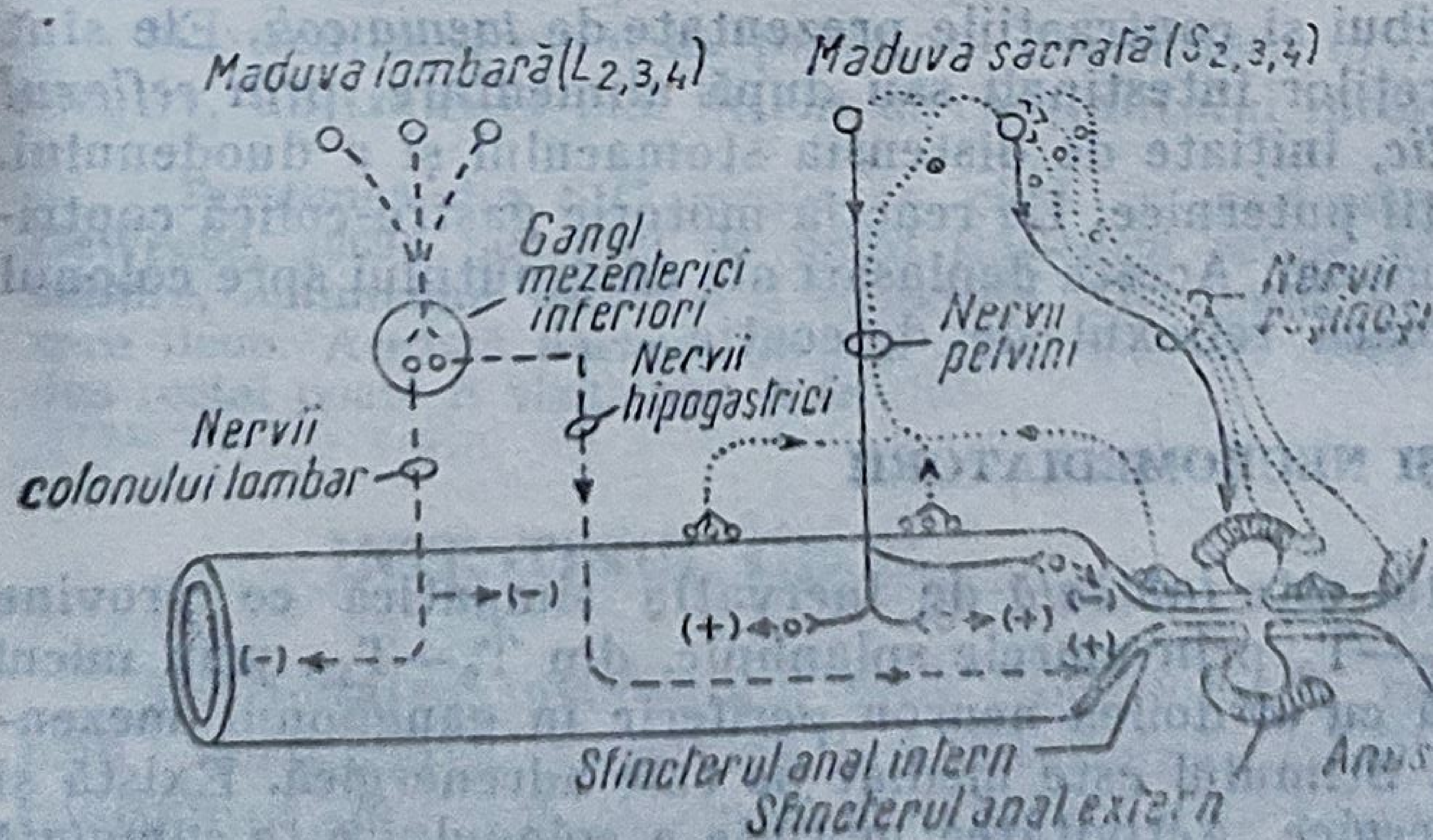


Fig. 4.52 — Inervația rectului și a sfincterelor anale (Bishop și colab.).

Distrugerea centrului medular al defecației produce incontinența materiilor fecale. Cu timpul însă tonusul rectal se restabilește și evacuarea se poate efectua prin intervenția unor mecanisme nervoase intramurale. Întreruperea căilor medulare la un nivel superior centrilor defecației este urmată de retenția materiilor fecale și stază rectală. Actul defecației nu mai poate fi controlat voluntar.

BIOPOTENȚIALELE TRACTULUI GASTRO-INTESTINAL

Tractul gastro-intestinal posedă un automatism conferit de cîțiva *pace-maker-i* (6—8) situați de-a lungul lui. Motricitatea întregului stomac, a sfincterului piloric și a duodenului pînă la nivelul ampulei Vater, este comandată de un *pace-maker* care se află în porțiunea superioară a curburii mari. De-a lungul intestinului există aproximativ șase asemenea *pace-maker-i*, primul fiind în apropierea ampulei Vater. Fiecare comandă o porțiune abordală de intestin. Activitatea motorie a tractului gastro-intestinal generează biopotențiale care pot fi mai bine caracterizate prin înregistrare cu microelectrozi intra- sau extracelulari. Biopotențialele sînt considerate ca rezultanta unor procese care au loc în ambele straturi musculare, longitudinal (extern) și circular (intern), ce sînt conectate prin fibre conjunctive, fibre musculare și *nexusuri*, contopiri ale membranelor a două celule alăturate care realizează canalele ionice, de impedanță minimă. Întreaga musculatură gastro-intestinală este dotată cu automatism. *In vitro* toate segmentele de musculatură gastro-intestinală își manifestă automatismul. În intestinul *in situ* însă doar cîțiva *pace-maker-i* sînt activi. Ei comandă segmente inferioare de „rezonanță" corespunzătoare. În intestinul *in situ* deci numai unii *pace-maker-i* sînt validați.

Cu ajutorul microelectrozilor se înregistrează *unde lente* (fig. 4.53) (UL), ce sînt oscilații ale potențialului de repaus, la om și la unele specii studiate, mai mari de 1mV.

Acestea formează un ritm electric de bază (REB) (fig. 4.54 stînga) a cărui frecvență se menține de la un *pace-maker* la altul pe un platou care

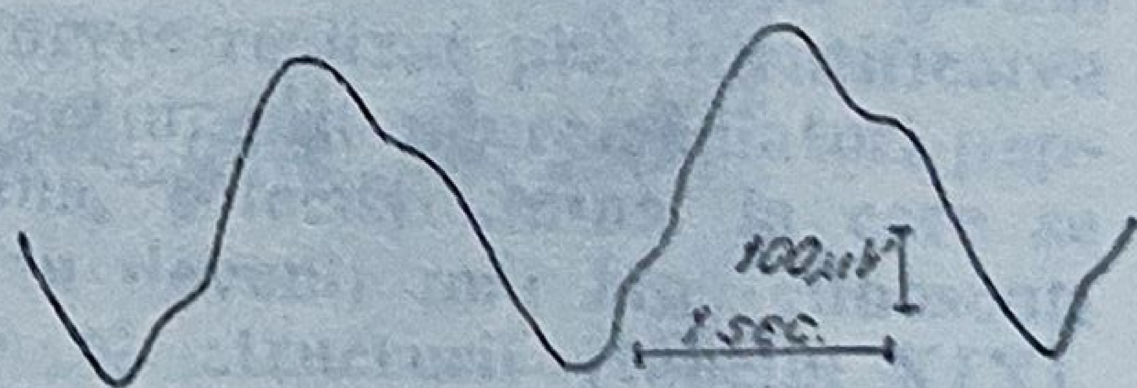


Fig. 4.53 — Unde lente caracteristice pentru repausul motor înregistrate pe intestinul de șobolan. La această specie datorită masei mai mici de musculatură, potențialele sînt în general mai mici de 1 mV. Etalonarea verticală este exprimată în microvolți (100 µV) ; Viteza hîrtiei — 25 mm/sec.

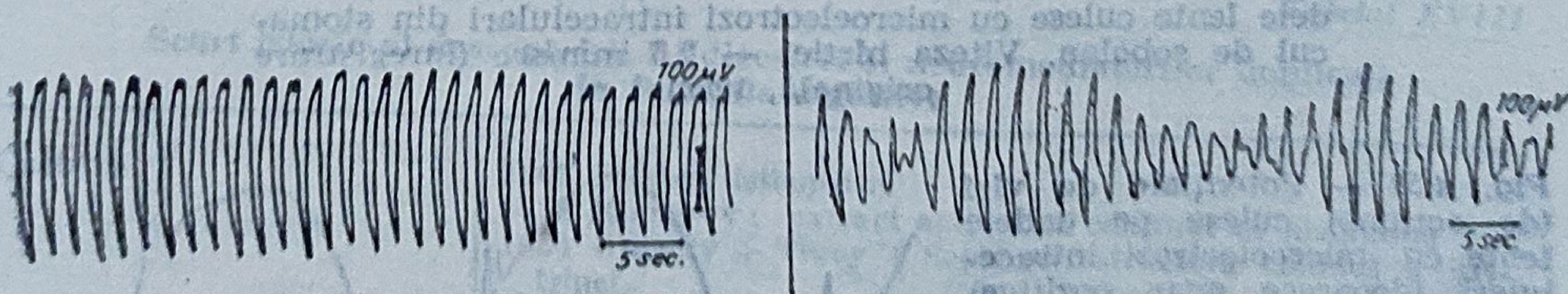


Fig. 4.54 — **Stînga — succesiune de unde lente înregistrate cu viteză mică (2,5 mm/sec). Dreapta — unde oscilante ce ar fi caracteristice pentru zona de interferare între doi *pace-maker-i* (înregistrare originală, 1984).**

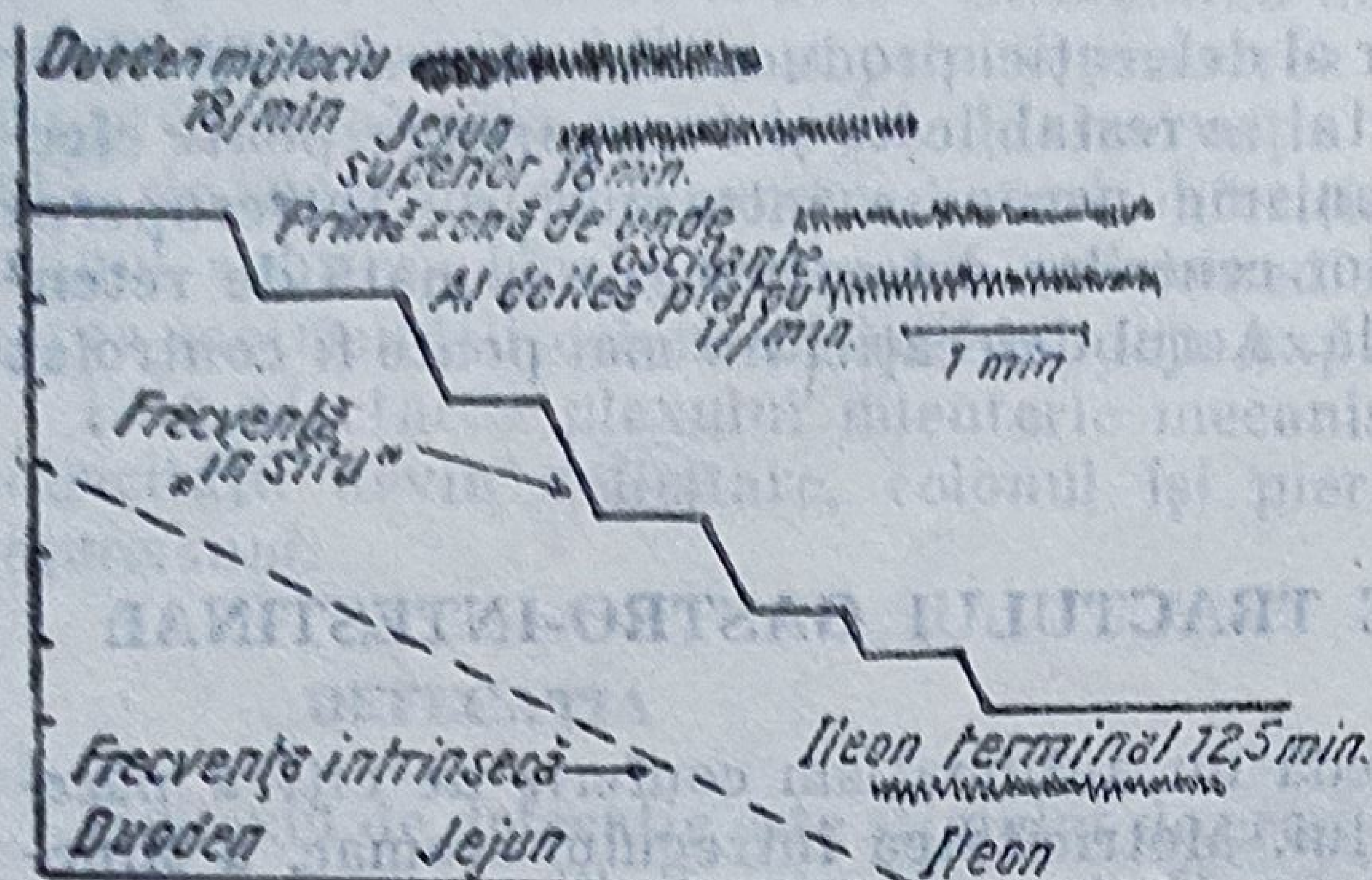


Fig. 4.55 — Scăderea în trepte a frecvenței în sens caudal, în funcție de prelucrarea automatismului de *pace-maker*-i succesivi. Linia întreruptă corespunde cu frecvența intrinsecă, ce este continuă (nu în trepte) (Diamant și colab., 1969, simplificat).

scade aboral în trepte. Fragmente izolate de intestin au o frecvență mai mică, ce nu scade în trepte ci liniar (fig. 4.55).

În stomac și în intestinul subțire UL nu sînt urmate de contracții decît dacă pe ele se înscriu potențialele de acțiune, ce sînt potențialele de vîrf (PV) (fig. 4.56, fig. 4.57). Cu cît acestea au o amplitudine mai mare sau cu cît pe o undă lentă se înscriu mai multe PV, cu atît ele sînt urmate de o contracție mai puternică. Frecvența maximă a contracțiilor nu o poate deci depăși pe cea a UL. Și PV înaintează de-a lungul tractului gastro-intestinal ca și undele peristaltice.

În stomac la om REB-ul generat de *pace-maker*-ul fundic are o frecvență de 4—7 c/min. UL înaintează pînă la *pace-maker*-ul duodenal din vecinătatea ampulei Vater, motricitatea bulbului duodenal fiind solidară cu a stomacului și a sfincterului piloric. Viteza de deplasare a UL a PV crește spre pilor (de la 1 cm la 2—4 cm/sec.)

Pace-maker-ul duodenal imprimă porțiunii subiacente o frecvență a REB de 12 c/min. Aceasta se menține în platou pînă la următorul *pace-maker* si-

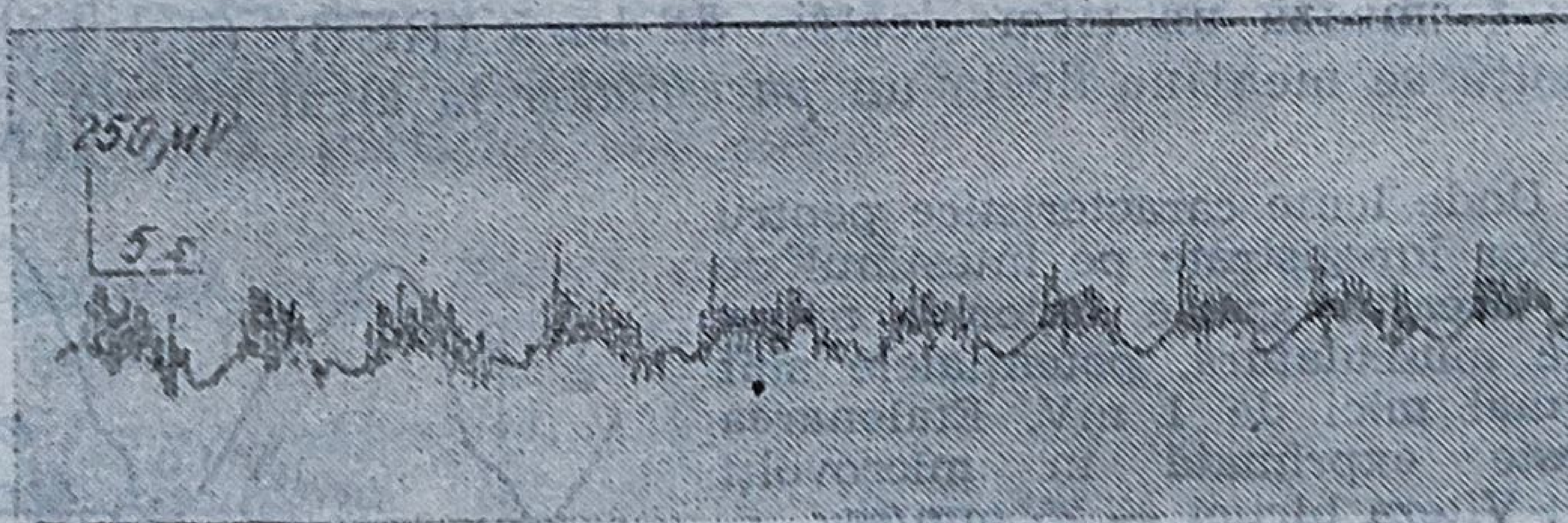
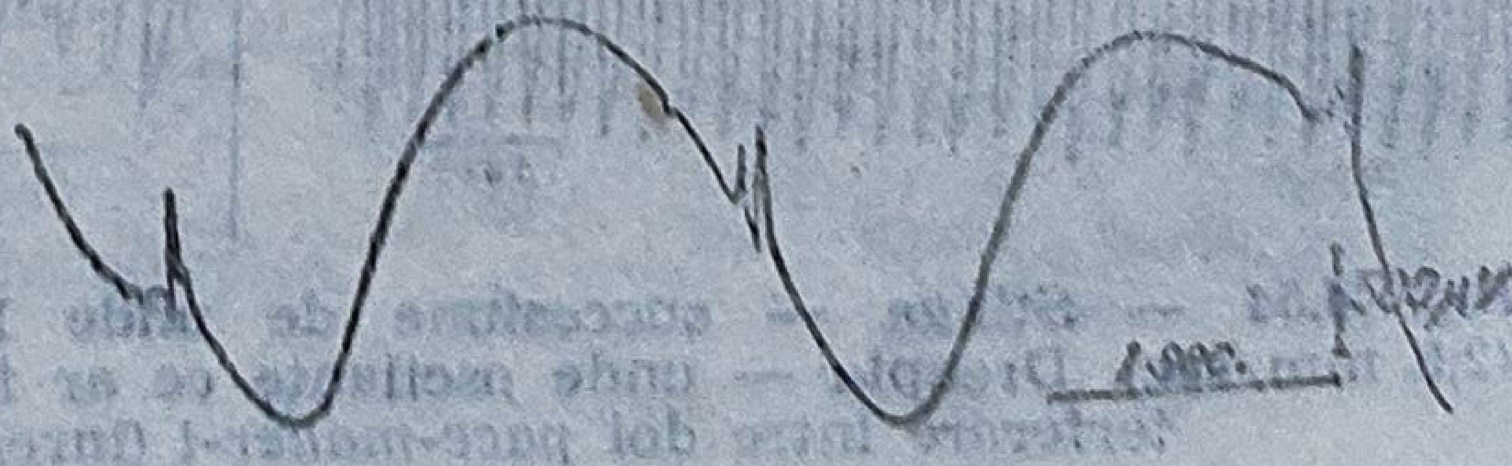


Fig. 4.56 — Potențiale de vîrf (de acțiune) înscrise pe undele lente culese cu microelectrozi intracelulari din stomacul de șobolan. Viteza hîrtiei — 2,5 mm/sec (înregistrare originală, 1984).

Fig. 4.57 — Potențiale de vîrf (de acțiune) culese pe undele lente cu microelectrozi intracelulari (deoarece apar pozitive) din intestinul de șobolan. Viteza hîrtiei 25 mm/sec (înregistrare originală, 1984).



tuat în *jejunul superior*, care imprimă unei porţiuni aborale un REB de o frecvenţă ceva mai mică. Acesta scade de-a lungul intestinului în trepte, în funcţie de intervenţia *pace-maker-ilor* succesivi, pînă la o frecvenţă în ileonul terminal de cca 9 c/min. Cîteodată pot fi înregistrate zone de secvenţe de UL care cresc şi descresc ondulatoriu, atribuite zonelor de interferenţă între două platouri de frecvenţă diferită.

Pe UL ale stomacului şi intestinului (duoden, jejun, ileon) se înscriu PV care corespund cu undele peristaltice şi *complexele migratorii interdigestive* (CMI) formate din contracţii de tip II, III şi IV. În repausul motor, în faza I de activitate motorie, sînt prezente exclusiv UL, fără PV.

În *colon* biopotenţialele au fost mai puţin studiate. Atît UL cît şi PV ar fi potenţiale de acţiune. Se presupune că sînt generate în musculatura longitudinală. Frecvenţa REB este mai mare (8—13 c/min) în colonul transvers decît în colonul ascendent, de unde se propagă, dintr-un *epicentru*, bidirecţional, în concordanţă cu antiperistalticele cele ce pot fi observate din colonul ascendent. UL şi PL se propagă pe distanţe scurte, corespunzător cu deplasarea mişcărilor *haustrale*. Intensitatea contracţiei colonului este proporţională cu amplitudinea UL şi incidenţa şi amplitudinea PV.

Biopotenţialele sînt dependente de factori extrinseci, de sistemul nervos vegetativ (SNV) simpatic şi parasimpatic şi de cel hormonal. SNV integrează activitatea mioelectrică a diferitelor segmente intestinale.

Mediatorii vegetativi influenţează biopotenţialele corespunzător cu efectul lor motor. *Acetilcolina* (ACh) creşte frecvenţa şi amplitudinea biopotenţialelor, în relaţie cu stimularea activităţii motorii. *Atropina*, blocant colinergic muscarinic, deprimă amplitudinea contracţiilor şi a PV, corespunzător cu efectul pozitiv exercitat de ACh. *Noradrenalina* are efect asemănător, adică scade amplitudinea UL şi frecvenţa REB (Papazova şi Milenov, 1964).

Gastrina, *CCK* şi alţi hormoni digestivi acţionează în concordanţă cu efectele ce le au pe motricitate.

HORMONII DIGESTIVI ŞI NEUROMEDIATORII PEPTIDERGICI CU ROL ÎN DIGESTIE (GENERALITĂŢI)

Reglarea funcţiilor digestive a devenit mai bine cunoscută în special în ultimii 15 ani, datorită unui prestigios progres realizat prin identificarea a numeroşi hormoni şi a unor polipeptide cu acţiune de neuromediatori peptidergici. Hormonii digestivi, gastrina, secretina, colecistokinina, la care se adaugă cei noi descoperiţi (tabelul XVIII) au devenit mai bine cunoscuţi şi din punct de vedere al originii celulare şi al structurii (tabelul XIX).

Tabelul XVIII

Scurt istoric al descoperirii h. digestivi şi neuromediatorilor implicaţi în funcţiile digestive

Gastrina	1905 Edkins descoperire 1938 Komarov: extract activ fără conţinut de histamină 1964 Gregory + Tracy + Sephard: structura chimică a gastrinei 1964 Anderson şi colab.: sinteza gastrinei 1969 Yalow + Berson: metoda RIA de dozare 1971 Yalow + Berson: descoperirea G34

Tabelul XVIII (continuare)

Enterooxintina	1941 Gregory + Ivy : descoperire
	1974 Grossman : obținerea unui extract activ, denumit enterooxintină
	1977 Clain : identificare la om
Bombezina	1939—43 Polac : descoperire
Ceruleina	1939—43 Erspamer : izolare
GRP*	1979 McDonald : descoperire, stabilirea formulei
Gastrona + sialogastrona	1939—1943 Brunschwig : descoperire
	Code : denumire
	1958 Smith : descoperirea sialogastronei
Urogastrona	1933 Gray : descoperire
Bulbogastrona	1961 Anderson + Uvnas : descoperire
GIP	1969 Brown : identificare
	1970 Brown : purificare
	1971 Brown + Drysburg : structură
VIP	1970 Said + Mutt : izolare
	1973 Said + Mutt : sinteză
Motilina	1966 Brown : descoperire
	1971 Brown : formulă
Villikinina	1933 Kokas + Ludany : descoperire
Secretina	1902 Bayliss + Starling : descoperire
	1965 Jorpes + Mutt : structură
	1966 Bodanski : sinteză
CCK	1928 Ivy + Oldberg : descoperire
	1943 Harper + Raper : descoperă pancreozimina
	1966 Jorpes + Mutt : structură : CCK = PZ
	1966 Bodanski : sinteză
Chimodenina	1973 Adelson : descoperire
Enteroglucagonul	1961 Unger : descoperire
	1968 Unger : g. mol.
	1976 Moody : izolează *glicentina*
PP	1968 Kimmel : descoperire
Somatostatina	1974 Brazeau + Guillemen : sinteză
Neurotensina	1933 Carraway : descoperire
	1977 Baetens : prezența în ileon
Substanța P	1931 Euler și Gaddum : descoperire
Enkefalina	1974 Terenius : descoperire

* Polipeptidul de eliberare al gastrinei

Tabelul XIX

Numărul de reziduuri de aminoacizi (a.a.) și/sau greutate moleculară (g.mol) a hormonilor digestivi și ale unor polipeptide cu acțiune pe funcțiile digestive

Hormon	*Structură*
Gastrină	G.17, G.34 (G. mare), G.13 (mini G), G uriașă (big-big) ?
Enterooxintina	
Bombezina	14 a.a. (10 a.a. din ranatezină, alytesină, litorină)
Ceruleina	8 a.a. (term ~ CC)
GRP*	27 a.a. (10 ~ bombezina), 8 a.a., efect complex
Gastrona-Sialogastrona	glicoprot, gr. mol. 10—40 000 (100 000)
Urogastrona	55 a.a. ~ mEGF
Bulbogastrona	(= Somatostatina ?)

Hormon	*Structură*
GIP	43 a.a. ; 38 = secv. activă ; 15 a.a. ~ glucagon
VIP	28 a.a.
Motilina	22 a.a., G. mol. = 2 770
Vilikinina	?
Secretina	27 a.a.
CCK-PZ	33 a.a. (activi 8) ; (variantă) 36 a.a. g. mol. = 3 918 c. pl. ; 25/pg ml—16 ng/ml : timp 1/2 = 2.4 min.
Chimodenina	g. mol. 4 900
Enteroglucagon (EG)	Gluc. 29 a.a. (24 oct), Glicentina 100 a.a.
Glucagon	gr. mol. = 11 625
PP	36 a.a., g. mol. : 4 200 210 ; timp 1/2 = 5.5 min
Somatostatina	14 a.a.
Neurotensina	13 a.a.
Subst. P	11 a.a.
Enkefaline	5 a.a.

Din „hormoni tăcuți“ cum au fost denumiți din cauza simptomatologiei clinice puțin zgomotoase pe care lipsa lor o produce, au devenit în ultimul timp subiectul unui deosebit interes științific și practic. Primul pas a fost precizarea în 1964 de către Gregory și Tracy a structurii chimice a gastrinei, care a fost și sintetizată în același an (Andersen și colab.). Au fost apoi identificate și celulele de origine a altor hormoni peptidergici (tabelul XX) care au fost tot mai precis caracterizate după criterii multiple, histochimice,

Tabelul XX

Celule endocrine din pancreas și tractul digestiv (clasificate la Los Angeles, 1980)

Celulă	*Produs principal*	*Pancreas*	*Stomac*		*Intestin*		
			Oxintic	*Antral*	*Subțire*		*Gros*
					Prox.	*Dist.*	
P	Peptide ?	2	+	+	+		
D_1	Peptide ?	p	+	p	+	p	p
EC	5-HT, peptide	r	+	+	+	+	+
D	Somatostatina	+	+	+	+	p	r
PP(F)	Polipeptid pancreatic (P.P.)	+					
B	Insulina	+					
A	Glucagon	+	a				
X	Necunoscut		+				
ELC	Necunoscut		+				
G	Gastrina			+	p		
S	Secretina				+	p	
I	CCK				+	p	
K	GIP				+	p	
Mo	Motilina				+	p	
N	Neurotensina				pr	+	r
L	GLI					+	+

a = fetus sau nou-născut ; p = puține ; r = rare.

morfologice (microscopie optică și electronică), imunohistochimice. Pentru precizarea nomenclaturii, care a devenit la un moment dat confuză datorită progresului realizat în caracterizarea celulelor secretorii, aceasta a fost subiectul unor dezbateri succesive, la Wiesbaden (1969), Bologna (1973), Lausanne (1977) și mai recent la Los Angeles (1980).

Gastrina a deschis și seria hormonilor digestivi identificîndu-se și celulele care îl secretă. Pînă relativ curînd se mai afirma că gastrina este secretată de celule speciale din plexul Meissner. Celulele G au fost identificate de Mc Guigan abia în 1968. Ulterior au fost precizate și celulele de origine ale altor hormoni. Prin identificarea celulelor dispersate în mucoasa gastrointestinală secretoare de hormoni digestivi, s-a închis și un cerc, înglobînd sistemul endocrin difuz Pierre Masson (1914) ca și celulele paracrine Friederich Feyerter (1938).

Începînd din anul 1964 s-au descris și celulele APUD (din acronimul aminoacid precursor uptake and decarboxilation) de către Pearse, ca celule care secretă amine biogene și hormoni polipeptidici, inclusiv digestivi.

Din 1970 hormonii digestivi au putut fi dozați în plasmă prin radioimunotestare (RIA) (Yalow și Berson, 1970). Primul hormon dozat cu RIA a fost somatostatina. Gastrina a fost al doilea. Posibilitatea de a doza hormonii în plasmă a permis totodată un transfer de investigații de la experimentele de laborator, pe animale, spre studiile clinice, de care beneficiază nu numai un diagnostic mai precis, ci și cunoașterea unor procese de reglare direct la om. Cercetările pe animale își păstrează însă actualitatea în măsura în care permit un studiu aprofundat al fenomenelor ce se petrec într-o intimitate tisulară inabordabilă la om.

Concomitent a intervenit o adevărată explozie prin descoperirea neuromediatorilor peptidergici. Astfel, s-a constatat că alături de neuromediatorii clasici (ACh, noradrenalina și serotonina), terminațiunile neuronale din tractul digestiv, atît cele ale inervației extrinseci, vagale, cît și ale celei intrinseci din plexul mienteric, secretă mediatori polipeptidici. Același neuron poate secreta mai mulți asemenea neuromediatori. Vechiul dicton „un hormon un mediator" atribuit lui Dale s-a dovedit a fi infirmat. Vagul secretă, de exemplu, alături de ACh, și somatostatină (STS), colecistokinină (CCK) și enkefalină. Rezultă totodată că aceeași substanță poate acționa în mod diferit, în calitate de hormon sistemic, de hormon paracrin și de neuromediator peptidergic, în funcție de secreția lui de către o celulă endocrină, paracrină sau de terminațiuni axonale. Astfel se prezintă, de exemplu, STS ce este secretată în tractul digestiv atît de celule endocrine difuze din duoden, de unde inhibă prin sînge secreția gastrică, de celule paracrine din antru, situate în vecinătatea celulelor G, pe care le inhibă, și are rol și de neuromediator vagal peptidergic.

Unele substanțe ce acționează pe secrețiile digestive și pe motricitate au fost descoperite de la început ca hormoni digestivi. Astfel sînt vechii hormoni gastrina, CCK, secretina. Altele, cu funcție de hormoni și de mediatori, au fost descoperite inițial în creier, ca STS, în hipotalamus sau în pancreas, ca polipeptidul pancreatic (PP) ori glucagonul, și ulterior identificate în intestin, ultimul la început ca enteroglucagon. Ambele forme, atît glucagonul cît și enteroglucagonul, există atît în pancreas cît și în intestin. Secreția hormonilor digestivi este în funcție de conținutul gastrointestinal ca și de stimulii ce provin pe cale sanguină sau nervoasă (tabelul XXI).

Tabelul XXI

Stimulatorii, surse și efectele hormonilor digestivi și neuromediatorilor peptidergici pe tractul digestiv

	Stimuli	*Surse*	*Cel.*	*Efecte*
Gastrina	vag, peptone, a.a., distensie antrală, Ca^{++}, adr.	antru, duoden	G	S.g. + s.a.
Enterooxintina	proteine, a.a. extr. hep., HCl	jejun, ileon		S.g. +
Bombezina	vag.	antru, bulb, duoden, vag, creier, pulmon	P	S.g. + G +, Sf. piloric +, M.i. +
Ceruleina		Hyla caerulea		S.g. + Sf. p. +
GRP		Bomb. de mamifer		
Gastrona, Sialogastrona		Mucoasă gastrică		HCl −, pirogen
Urogastrona		Submaxilare ? gl. Bruner ?		
Bulbogastrona HCl		duoden (bulb)		HCl −, G −, Peps. −
GIP	glucide (glucoză) lipide	duoden jejun	K	HCl −, G −, SEI −, Ins +
VIP	HCl, lipide, vag.	jejun ileon colon	$H(D_2)$	HCl −, G −, M.g., p −, vase −, Vez. secr. de apă, Na, K, CO_3H
Motilina	HCl, lipide	duoden, jejun, ileon sup.	$EC_2(M_0)$	SEI +, M.g. +, M. int. +
Vilikinina	HCl	duoden		M. viloz. +
Secretina	HCl, ac. gr., a.a.	duoden, jejun, ileon	S	S. pancr. +, HCl − (SZE +), G −, P +, Ev g. −
CCK-PZ	met., phe, val., a.g.; decanoic, palmitic stearic, oleic	duoden, jejun, ileon	K	Vez, bil., + Sf. Oddi S − pancr. + (efect ecbolic) + S.d. +
Chimodenina				chimotripsină +
Enteroglucagon	glucide, triglic.	duoden stomac, ileon, colon, pancreas	A EG(L)	S.g. −, G − (SZE +) M. duod. −, Abs. + Enz. pancr. −
PP	vag. ACh distensie antr.	pancreas, stomac, ileon	PP	Sg. bazală + Sf. piloric, s. pancr. − colon desc. − cec −, vez. bil. −
Somatostatina		antru, bulb, jejun		HCl −, G −.
Neurotensina		ileon	N	M.g. intest + Ins −
Subst. P		glande salivare, intestin	EC_1 nervi	S. Sal. +, M. Intest Ins. −
Enkefaline	vag	antru, duoden	G	Sg +, M.g. intest +, antidiareic

Sînt trecute exclusiv efectele pe funcții digestive și metabolismul glucidic. Prescurtări : a.a. — reziduuri de aminoacizi ; a.g. — acizi grași ; S — secreție ; M — motricitate ; g — gastrică ; s — salivară ; p — pancreatică ; d — duodenală ; Ev.g. — evacuare gastrică ; Sf. — sfincter ; pil. — pilor ; SEI — Sfincter esofagian inferior ; Abs. — absorbție ; Ins. — insulină ; Secret. — secretină ; Gluc. — glucagon ; — SZE — Sindrom Zollinger-Ellison.

Hormonii digestivi îndeplinesc diferite funcţii. Ei intervin în reglarea *secreţiei gastrice* ca excitatori (gastrina, entrooxintina) şi ca inhibitori. Cei din urmă sînt denumiţi enterogastrone după unii însă (Konturek) numai dacă sînt stimulaţi de lipide (GIP, VIP, enteroglucagonul). Vechea „enterogastronă" nu există ca atare.

Alţi hormoni digestivi au rol de a stimula *secreţia pancreatică*, ca secretina şi colecistokinina (CCK).

Secreţia *intestinală* s-a crezut că este stimulată de duocrinină (Florey şi Hardy, 1935) şi de enterocrinină (Nasset), ce nu au putut fi însă identificate. Secreţia intestinală este stimulată de *secretină*, care are secundar şi acest rol.

Motricitatea veziculei biliare este stimulată de colecistokinină. Aceasta s-a dovedit a fi identică cu pancreozimina.

Motricitatea gastro-intestinală este influenţată de diferiţi hormoni care au şi alte funcţii, ca şi de *motilină*, cu acţiune mai specifică. *Contracţia vilozităţilor* este stimuată de *vilikinină*, cu o structură încă neexact cunoscută.

Neuromediatorii peptidergici intervin la niveluri diferite şi acţionează în intercorelaţie cu hormonii digestivi, sistemici şi paracrini, intervenind atît în funcţiile secretorii cît şi motorii.

O prezentare sumară a principalelor caracteristici ale hormonilor digestivi şi neuromediatorilor peptidergici relataţi la digestie ni se pare oportună în acest moment, pentru o familiarizare cu aceste substanţe care intervin în funcţiile secretorii ce vor fi descrise ulterior. Vor fi prezentaţi în capitolele corespunzătoare mai exact, în legătură cu funcţiile pe care le reglează. În parte au fost discutaţi în relaţiile cu reglarea motricităţii tractului digestiv.

Este de notat că hormonii digestivi sînt substanţe ce pot avea şi alte roluri. Gastrina, de exemplu, există în şi SNC, chiar în scoarţa emisferelor cerebrale, ca neuromediator. Tot în acestă calitate apare şi CCK, la diferite niveluri din encefal.

DIGESTIA CHIMICĂ ÎN STOMAC

SUCUL GASTRIC

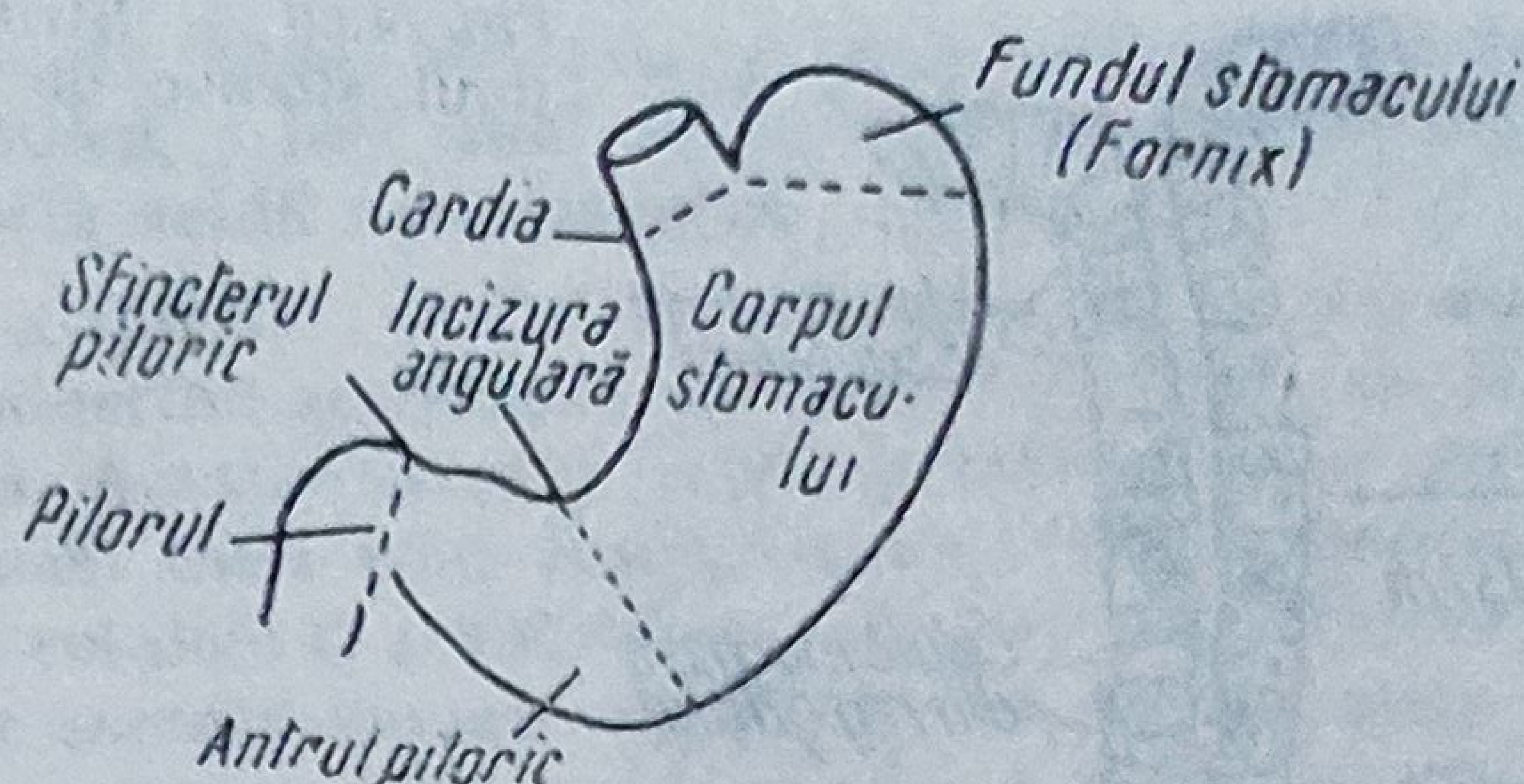
Alimentele sînt transformate în cavitatea bucală prin masticaţie şi salivaţie în *bol* alimentar, în stomac în *chim*, în intestinul subţire în *chil*, denumit curent tot chim, şi în intestinul gros în *materii fecale*.

La digestie participă procese chimice şi mecanice, primele prin diferite enzime, ultimele prin motricitatea tractului digestiv, care, cum s-a arătat, intervine în macerarea, propulsarea şi malaxarea conţinutului, ca şi în absorbţie şi defecaţie.

Procesul de digestie chimică începe în cavitatea bucală prin intervenţia amilazei salivare. Digestia amidonului sub influenţa alfa-amilazei salivare (ptialinei) se continuă în stomac aproximativ 20 minute, pînă cînd bolul alimentar este acidifiat de sucul gastric.

Sub influenţa sucului gastric începe digestia chimică a proteinelor, datorită proprietăţilor lui acidopeptice. Are loc şi un început de digestie a li-

Fig. 4.58 — Stomacul



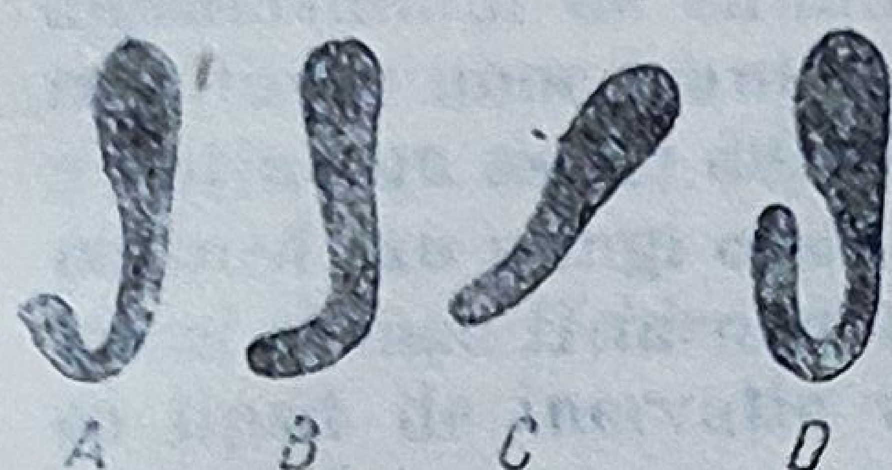


Fig. 4.59 — Forme tipice ale stomacului (după Best și Taylor) A — stomac în formă de J ; B — stomac în formă de L inversat ; C — stomac hiperton în formă de „corn de taur" ; D — stomac hipoton.

pidelor. Digestia chimică este modelată de motricitatea gastrică care reține un timp variabil chimul în stomac, asigură malaxarea conținutului și evacuarea lui.

Structura stomacului. Stomacul este un organ cavitar situat între esofag și duoden. Lungimea este mai mică de 20 cm iar capacitatea de 800 ml. Reprezintă mai puțin de 1% din greutatea corpului.

Stomacul prezintă trei regiuni importante : *fornixul* sau fundul stomacului, ce cuprinde zona situată deasupra cardiei, *corpul* stomacului, între fornix și antru, și *antrul* sau vestibulul piloric, dintre corp și sfincterul piloric. Antrul (cincimea distală a stomacului) este despărțit de duoden prin canalul sau *sfincterul piloric* (fig. 5.58), ce are un strat muscular circular bine dezvoltat.

Stomacul prezintă pe plan frontal *curbura mare*, în stînga, și *curbura mică*, în dreapta, denumită de Waldeyer drumul stomacului (Magenstrasse). În porțiunea inferioară, aproximativ la jumătatea corpului, la joncțiunea cu antrul, se află incizura angulată.

Forma stomacului este de o mare variabilitate individuală. S-a descris un stomac în formă de „J" hipoton, de „corn de taur", hiperton și de „L" inversat, normoton (fig. 4.59).

Peretele gastric este format dintr-un strat mucos, muscular și seros. Și stratul mucos conține musculatură, *muscularis mucosae*.

Structura stratului mucos depinde de regiunea mucoasei. Pe suprafața mucoasei acidosecretoare (oxintice = fornix + corp) se disting cu lupa orificii mici (foveole sau cripte), în total cca 35 milioane. Acestea sînt deschideri la suprafața mucoasei ale *glandelor gastrice* (fig. 4.60) în număr corespunzător criptelor, situate în adîncimea mucoasei, de o lungime de cca 0,5—1,3 mm, cu un lumen de cca 0,1 mm. Glandele sînt formate din istmul, gîtul, corpul și fundul glandei.

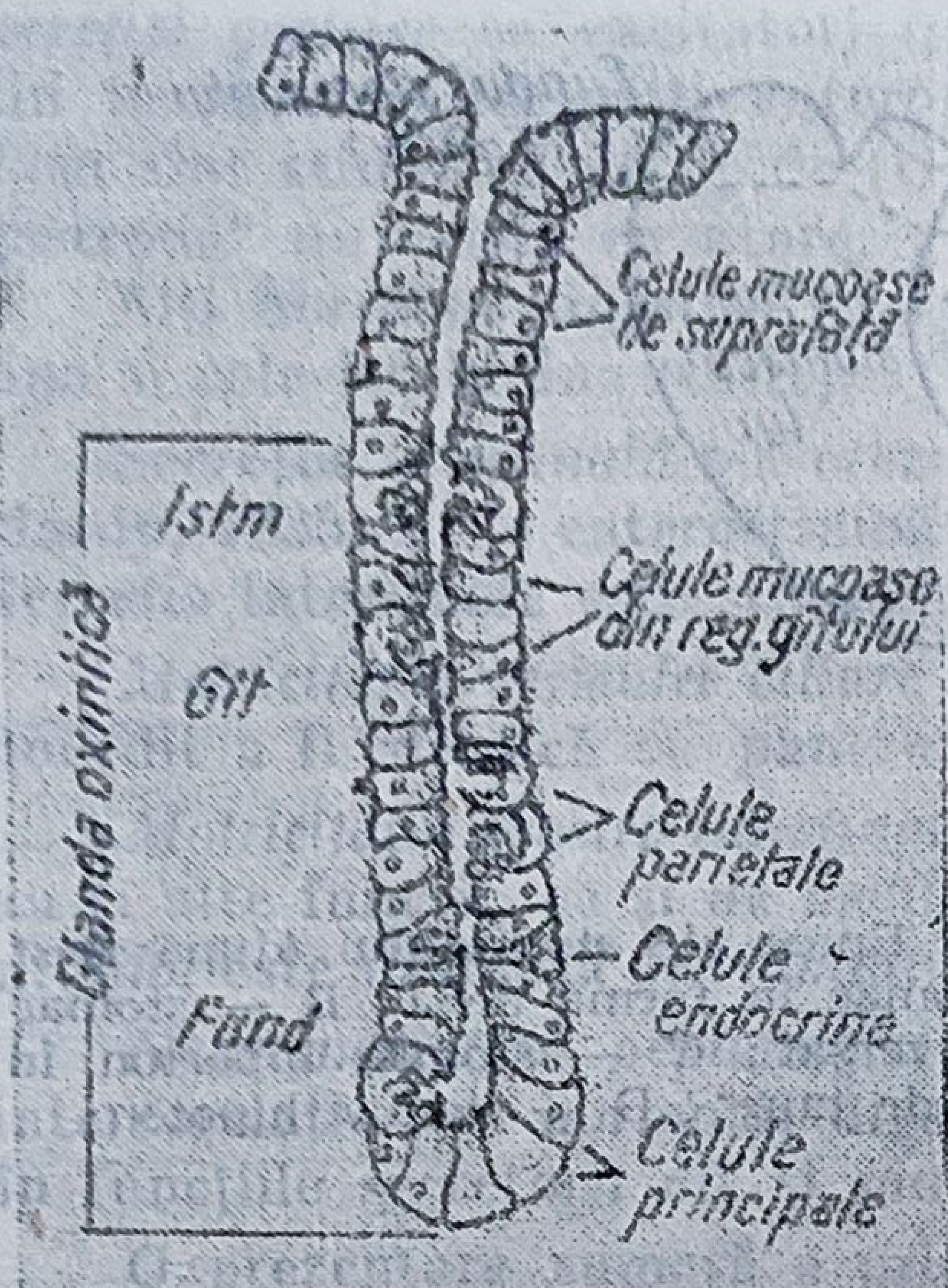


Fig. 4.60 — Structura unei glande oxintice a unui stomac de mamifer (din Johnson, 1980).

Istmul și gîtul glandular sînt mărginite de celule mucoase auxiliare. În regiunea mijlocie și în fundul glandei se află celule principale (fig. 4.61), secretoare de *pepsinogen*, între care sînt dispersate celulele parietale (oxintice, marginale), într-un număr mai mic, ce secretă acid clorhidric. Se găsesc și celule endocrine de natură diferită.

Numărul de celule parietale este apreciat între 0,3—3 milioane, o zecime din populația celulară a mucoasei.

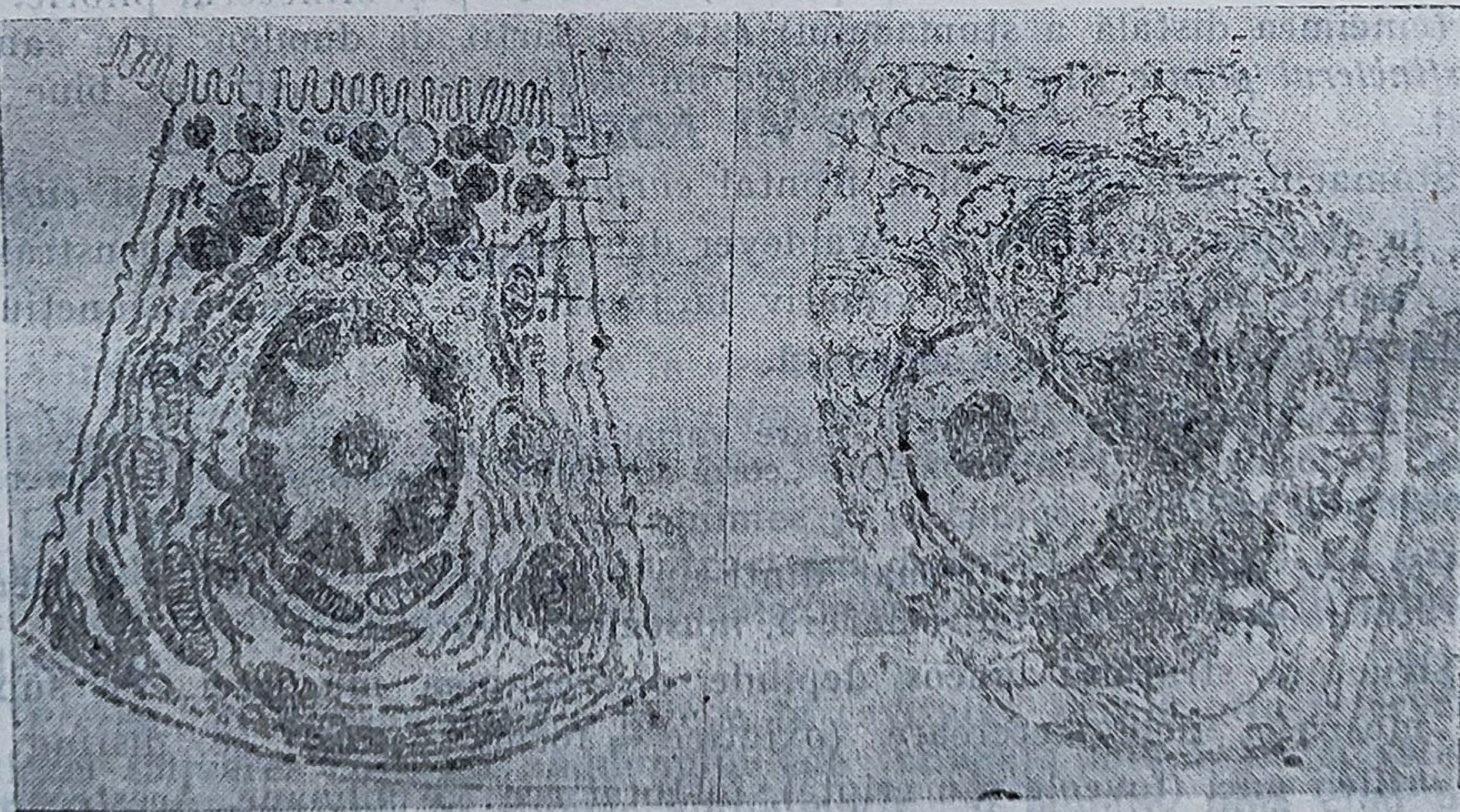


Fig. 4.61 — Celulă principală (secretoare de pepsinogen) cu structură tipică de secretoare de proteină, asemănătoare cu celulele acine salivare și pancreatice. Reticulul endoplasmatic este abundent. Spre polul apical sînt acumulate granulații de pepsinogen (zimogen). Dreapta — celula parietală în repaus. Citoplasma este plină cu membrane veziculare. Canaliculii intracelulari sînt destinși și lipsiți de microvilozități (Ito, 1981).

În zona antrală a stomacului, glandele sînt ramificate, fiind asemănătoare cu glandele Brünner din mucoasa duodenală.

Lipsa celulelor oxintice în zona antrală, ca și a unei secreții acide, și prezența lor în regiunea fundică, a fost unul din primele argumente prin care li s-a susținut rolul în secreția acidă a stomacului.

De-a lungul lumenului glandular, în treimea mijlocie, în mucoasa antrală se află dispersate celule endocrine secretoare de gastrină, celule G. Mucoasa fundică nu conține celule G. Acestea se află, într-o proporție mult mai mică, și în zona cardială a mucoasei. Între zona fundică și antrală a mucoasei se află o zonă de *tranziție*, în care celulele G coexistă cu cele oxintice. Există și alte celule endocrine, ca cele ce secretă somatostatina, ce au rol paracrin.

Metode de recoltare a sucului gastric. Analiza sucului gastric, ca și studiul mecanismului de eliminare și formare a diferitelor lui componente, necesită recoltarea unor eșantioane pure, neamestecate cu salivă sau alimente. Pentru a obține un astfel de suc sînt folosite diferite metode experimentale, ca *fistula gastrică* sau pungi create din stomacul mare, cu care nu comunică. Astfel este *micul stomac Heidenhain*, izolat din regiunea fundică, a stomacului, considerat ca lipsit de inervație vagală, sucul secretat reprezentînd secreția umorală. Totuși, la acest stomac ajung prin plexul solar, un număr mai mare sau mai mic de fibre vagale. Pentru a obține un stomac complet denervat s-a folosit transplantarea unei pungi gastrice în glandele mamare (Ivy) ca și efectuarea unui mic stomac Heidenhain după o solarectomie. Secreția integrală a stomacului care să cuprindă atît faza reflexă, cît și pe cea umorală, poate fi obținută prin *micul stomac Pavlov*, care constă dintr-o pungă izolată din regiunea fundică ce rămîne însă în legătură cu restul stomacului printr-o punte seroasă, prin care acced fibre vagale, paralele cu marea curbură. Secreția obținută din acest stomac reproduce „ca într-o oglindă", pe cea din stomacul mare. O secreție nervoasă se poate obține la un cîine cu esofagostomie și fistulă gastrică la care se administrează un *prînz fictiv* (Pavlov și Sumova-Simanovskaia) (fig. 4.62). Alimentele ingerate excită receptorii din cavitatea orală și sînt apoi eliminate prin gura (stoma) esofagiană, fără să mai ajungă în contact cu mucoasa gastrică. O secreție reflexă sau umorală se poate obține la cîini cu fistulă gastrică simplă cărora li se administrează un excitant, ca insulină sau histamină. Sucul obținut este însă amestecat cu salivă.

În clinică secreția stomacului este recoltată prin tubaj gastric, efectuat după administrarea unui prînz de probă, a unei soluții de alcool administrat *per os* sau, dacă se vizează obținerea unui produs mai pur, de histamină, de pentagastrină sau de insulină. Suc gastric pur se poate obține și prin destinderea mecanică a stomacului cu ajutorul unui balon de cauciuc (Bîkov și Kurțin).

O analiză mai exactă a secreției gastrice se realizează în clinică prin *tubaj fracționat* după administrare de histamină (0,01 mg/kg). Sucul se recoltează din 15 în 15 minute și este analizat din punct de vedere calitativ și cantitativ. Prin testul maximal la histamină (0,04 mg/kg) se determină limitele capacității secretorii.

Cantitate și proprietăți fizice. În 24 de ore, omul secretă 1—1,5 l suc gastric, cantitate care variază în funcție de alimentație. Capacitatea zilnică de secreție gastrică este însă mult mai mare.

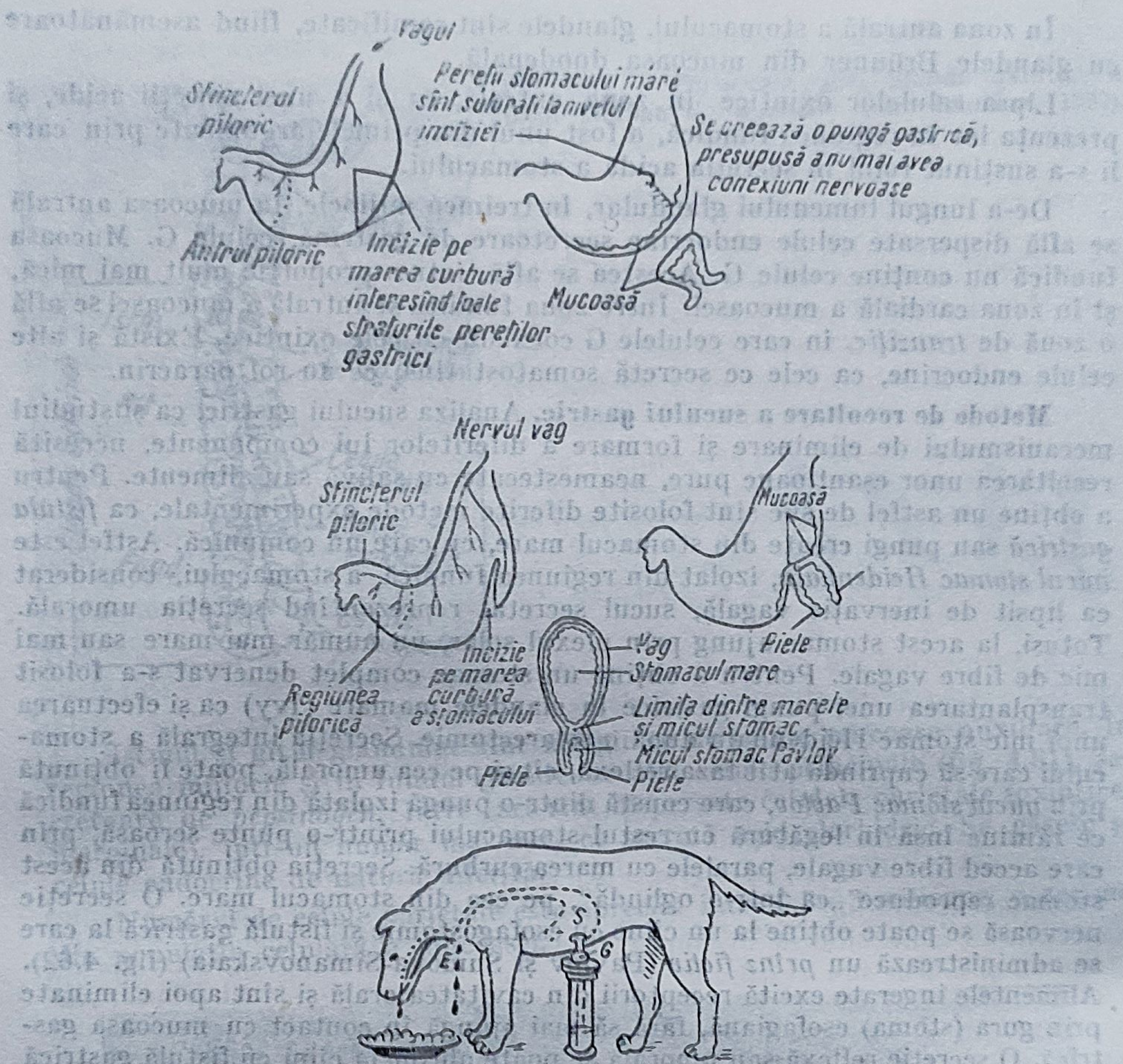


Fig. 4.62 — Metode experimentale pentru studiul secreției gastrice la cîini. Fistulă esofagiană (E) și gastrică (G) pregătite pentru prînz fictiv; mijloc: mic stomac Pavlov; sus: mic stomac Heidenhain.

Sucul gastric este un lichid incolor, opalescent sau clar, în funcție în primul rînd de prezența mucusului. Mirosul este acid sau fad, în legătură cu gradul acidității. Greutatea specifică este de 1,008—1,009, iar punctul crioscopic între —0,55 și 0,60°C.

COMPOZIȚIA ȘI ROLUL SUCULUI GASTRIC

Sucul gastric este format din apă (99%) și substanțe solide, ce se împart în organice și anorganice.

Substanțe organice. Substanțele organice (0,42—0,46%) din sucul gastric sînt reprezentate de enzime (fermenți) și mucus.

Pepsina. Este cea mai importantă enzimă din sucul gastric, fiind și prima care intervine în digestia proteinelor. În mediul acid desface proteinele în

forme mai simple, în peptone. Este secretată de celulele principale și auxiliare ale glandelor fundice, de celule din glandele cardiale și pilorice și din glandele Brünner, sub formă de *pepsinogen* (gr. mol. 42 500). Pepsinogenul apare în granulații mari de zimogen spre polul apical (vezi fig. 4.61), ce prezintă un reticul endoplasmatic și un aparat Golgi bine dezvoltat. Este transformat în formă activă, *pepsina* (gr. mol. 35 000), prin desprinderea ei dintr-o moleculă proteică mai mare. Pepsina este o endopeptidază cu un pH optim de acțiune între 1,4 și 2,4 în funcție de substrat, fiind de exemplu de 2,2, pentru gelatină. Activarea pepsinei începe la pH 5. La un pH de 5,5 este inactivată ireversibil. Acțiunea pepsinei se exercită pe *acid metaproteine*, care sînt proteine transformate sub acțiunea acidității. Pepsina desface aproximativ 15% din proteinele ingerate.

Pepsinogenul și pepsina există sub mai multe forme. Eterogenitatea pepsinogenului și pepsinei a fost stabilită după criterii variate, electroforetice, imunochimice, fizico-chimice, biochimice, după distribuția în mucoasă și lichidele din organism, după originea celulară.

Electroforetic se disting 8 fracțiuni de pepsinogen, Cea mai mică mobilitate o are o fracțiune ce este probabil catepsinogenul. Restul sînt notate de la Pg 1 la Pg 7. Pg 1 → Pg 5 sînt secretate exclusiv de celule principale și auxiliare din aria oxintică a stomacului. Pg 6 → Pg 7 sînt secretate în aria oxintică, cardială, în cea pilorică și în duodenul proximal. Pe aceste criterii pepsinogenul se împarte în grupul I (PGI) format din Pg 1—Pg 5 și grupul II (PG II) format din Pg 6 și Pg 7. PG I și II se diferențiază și imunochimic. În ser sînt prezenți toți pepsinogenii. Prin urină se elimină doar PG I. Și PG II este filtrat dar este reabsorbit la nivel tubular (Samloff, 1980). Cu antiser specific au fost identificate cinci tipuri de celule ce secretă pepsinogen, celulele principale și cele din gîtul glandelor oxintice, ce conțin PG I și PG II, celulele din zona cardială, pilorică și din duoden ce conțin exclusiv PG II.

Pepsina are forme corespunzătoare cu ale pepsinogenului. S-au identificat astfel cel puțin 7 pepsine ce diferă de asemenea după mobilitatea electroforetică și antigenicitate, fiind împărțite și ele după același criteriu în pepsina I și II (PN I și PN II), (tabelul XXII). PN I este vechea gastrixină.

Tabelul XXII

Fracțiuni electroforetice de pepsinogen și pepsină

PG I	*PG II*
Pg 1 2 3 4 5	6 7
PN I (gastrixina)	PN II
Zona : oxintică — cel. principale — cel. mucoase	Zona : • oxintică — cel. principale — cel. mucoase • pilorică • duodenală

Secreţia de pepsină este uneori crescută în ulcerul duodenal. Creşterea poate fi datorată PN I şi PN II sau a uneia dintre ele.

Uropepsinogenul. Pepsinogenul este eliminat şi spre polul plasmatic, apărînd ca uropepsinogen, ce corespunde, cum s-a amintit, cu PG I. Pepsinogenul se elimină prin filtrare în urina primară ca orice proteină cu greutate moleculară mai mică de 68 000.

Dozarea uropepsinogenului a fost la un moment dat propusă pentru determinarea acidităţii, deoarece între secreţia de pepsină şi aciditate există o anumită corelaţie. Aceasta este însă prea vagă pentru ca dozarea uropepsinogenului să poată fi un criteriu pentru aprecierea secreţiei acide a stomacului, cu atît mai mult cu cît reprezintă doar 1% din pepsinogenul gastric. Între secreţia stomacului şi pepsinogenul din efluentul venos al stomacului există într-adevăr o relaţie semnificativă, dar chiar şi aceasta este slabă. Pe de altă parte eliminarea uropepsinogenului este influenţată local de glucocorticoizi care o stimulează, ceea ce o face mai semnificativă pentru secreţia de glucocorticoizi decît pentru secreţia gastrică. Astfel se explică de ce eliminarea uropepsinogenului creşte foarte mult în stresul de natură fizică sau psihică. Este de notat că glucocorticoizii stimulează şi eliminarea de pepsină în stomac.

Labfermentul (renina gastrică). Labfermentul este prezent în sucul gastric de viţel nou-născut, coagulînd laptele. Are un pH optim de acţiune între 4,5—5,5. La om acţiunea reninică de coagulare a laptelui este exclusiv un atribut al pepsinei. Este favorizată de pH-ul mai mare al sucului gastric de sugar. Coagularea laptelui constă în transformarea *cazeinogenului* într-o *proteină* şi *paracazeină,* care, în prezenţa calciului, se transformă în paracazeinat de calciu.

Lipaza gastrică este o *tributiraza* care desface tributirina din unt. Acţionează la un pH de 4—5, ceea ce-i subliniază importanţa în sucul gastric de sugar. Nu se cunosc celulele ce o secretă.

Mucusul gastric. Mucusul gastric este secretat de celule epiteliale de pe suprafaţa mucoasei şi de celulele auxiliare de la gîtul glandei. Mucusul formează împreună cu proteinele plasmatice, cu substanţele de grup sanguin, cu factorul intrinsec, un *mucoaglomerat,* ce protejează mucoasa de autodigestie.

Factorul intrinsec. Celulele parietale (oxintice), secretă paralel cu acidul clorhidric, sub acţiunea aceloraşi stimuli o mucoproteină (gr. mol. 55 000) ce este factorul intrinsec şi secreţia lui este inhibată de *cimetidină,* antagonist H_2. Factorul intrinsec are un rol important în absorbţia vitaminei B_{12} şi deci în eritropoeză. Lipsa lui produce *anemie pernicioasă* (megaloblastică), ce este însoţită de anaclorhidrie şi de hipersecreţie de gastrină, datorită dispariţiei mecanismului de autoreglare exercitat de acidul clorhidric. Gastrectomia totală înlătură sursa de factor intrinsec, dar anemia pernicioasă apare numai după epuizarea unui depozit hepatic de 75—225 000 μg de vitamina B_{12} suficient pentru 2—6 ani, necesarul zilnic fiind de 1 μg. Supravieţuirea poate fi asigurată de introducerea parenterală de cantităţi adecvate de vitamina B_{12}. Stomacul apare astfel ca un organ esenţial pentru viaţă prin secreţia factorului intrinsec şi nu prin rolul lui de a înmagazina alimente şi de a participa la digestie prin secreţia acidă şi de pepsină.

Celula parietală (oxintică) intervine în hematopoeză şi prin secreţia de acid clorhidric, ce transformă fierul feric în feros, formă absorbabilă. Hipoclorhidria (ce apare după o rezecţie gastrică sau din alte cauze) poate fi urmată astfel de *anemie hipocromă microcitară.*

Substanțe anorganice. *Acidul clorhidric.* Este cel mai important și specific component al sucului gastric. Este cel mai tare acid sintetizat în organism. Acidul clorhidric se formează în celulele parietale, aspect sugerat inițial de prezența lui doar în mucoasa în care acestea sînt prezente (fornix + corpul stomacului = mucoasa fundică sau oxintică). HCl se sintetizează în celula parietală la nivelul canaliculelor membranei apicale.

În sinteza acidului clorhidric intervin momente ce au fost bine precizate și altele mai puțin. Se știe clar că proveniența clorului este din *NaCl plasmatic*, că o formă intermediară este sinteza de CO_3H_2 și că în acest proces intervine ca precursor *bioxidul de carbon*.

Rolul de precursor al clorurii de sodiu rezultă din faptul de mult cunoscut că înlocuirea ei în alimente prin bromură sau iodură de sodiu determină apariția la nivel gastric a acidului bromhidric sau iodhidric, în loc de cel clorhidric

Intervenția ca formă intermediară în sinteza HCl a *acidului carbonic* rezultă din prezența *anhidrazei carbonice*, care se mai află în eritrocit sau în celulele epiteliale cilindrice din tubul proximal al nefronului, unde are loc de asemenea o sinteză de acid carbonic. Precursorii acidului carbonic sînt bioxidul de carbon și apa.

CO_2-ul este de proveniență intracelulară, rezultat din metabolismul intermediar al celulei oxintice, și extracelulară, preluat prin difuziunea din plasmă. Ultimul aspect este demostrat prin creșterea acidității gastrice după acumularea lui excesivă în sînge, ca prin ventilația deficitară din emfizem, sau după efort fizic intens. Dimpotrivă, eliminarea lui pulmonară excesivă, ca în hiperventilația de altitudine sau voluntară, produce o scădere a CO_2 plasmatic și, consecutiv, o scădere a acidității gastrice. Inhibitorii anhidrazei carbonice, ca *acetazolamida*, scad secreția acidă a stomacului, efect utilizat în terapia hiperacidității.

Acidul carbonic disociază în bicarbonat și hidrogen-ioni. Bicarbonatul se elimină în plasmă și se transformă, cu ajutorul sodiului rezultat din clorura de sodiu, al cărei clor a pătruns în celula oxintică, în bicarbonat de sodiu. Relația dintre formarea bicarbonatului ce apare în plasmă, și a acidului clorhidric ce apare în stomac este demonstrată prin *eliminarea lor spre cei doi poli în concentrații echimolare*. Transferul în plasmă al bicarbonatului, concomitent cu secreția de HCl în lumenul gastric, este urmată de un flux alcalin urinar postprandial (Bence-Jones, 1894). pH-ul sanguin se modifică corespunzător, aspect ce poate fi demonstrat după administrarea de histamină, de exemplu, care provoacă secreția acidă a stomacului și o alcalinizare corespunzătoare a plasmei (fig. 4.63). Vărsăturile incoercibile din stenoza pilorică sînt urmate de

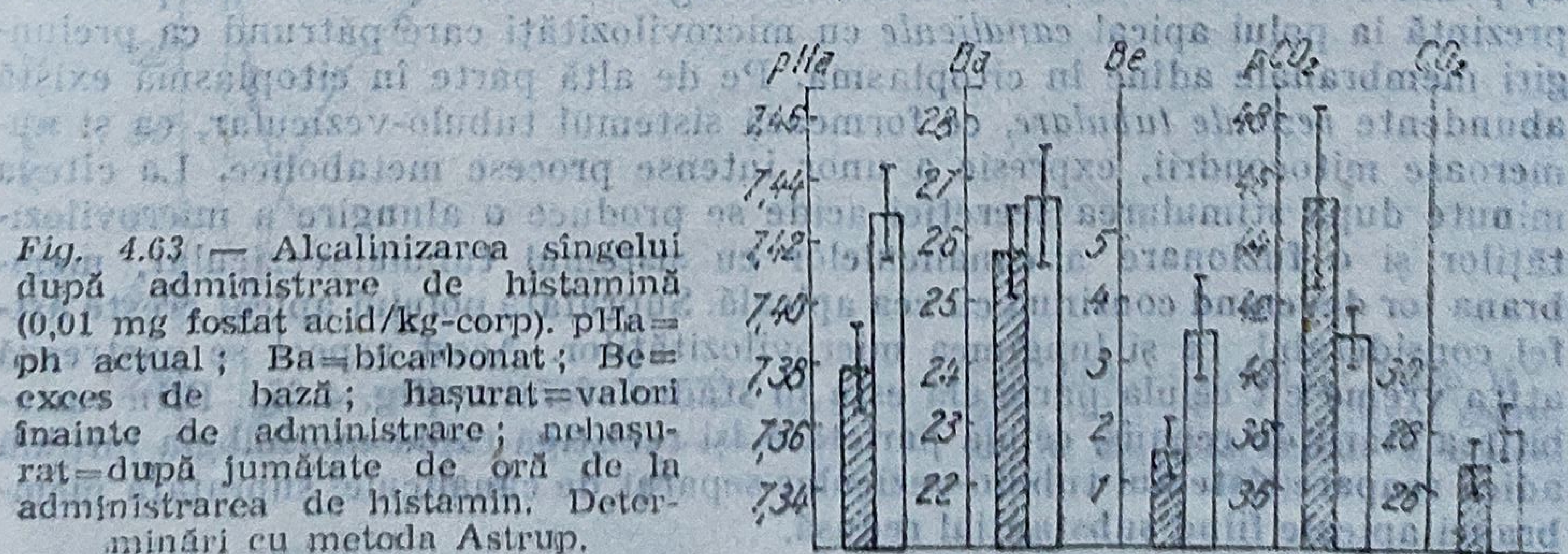


Fig. 4.63 — Alcalinizarea sîngelui după administrare de histamină (0,01 mg fosfat acid/kg-corp). pHa = ph actual; Ba = bicarbonat; Be = exces de bază; hașurat = valori înainte de administrare; nehașurat = după jumătate de oră de la administrarea de histamin. Determinări cu metoda Astrup.

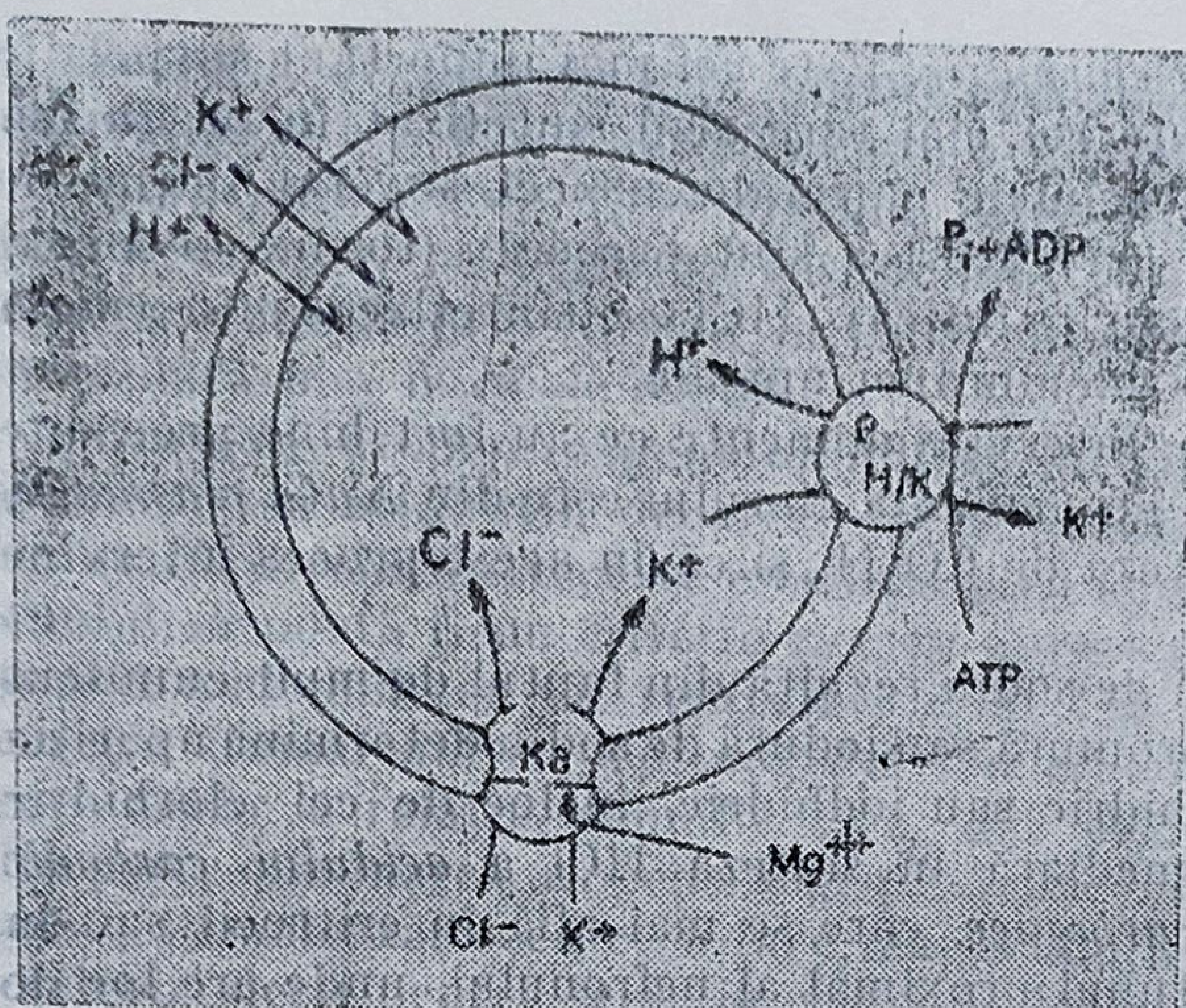
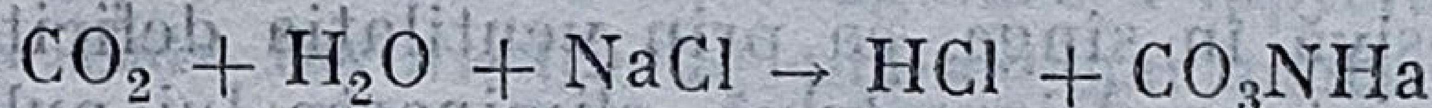


Fig. 4.64 — Sinteza acidului clorhidric.

alcaloză din cauza retenției de bicarbonat, deoarece în absența acidului în duoden nu se mai secretă suc pancreatic alcalin.

Combinarea CO_2, H_2O și NaCl, ce servesc la sinteza HCl, are loc prin următoarea reacție:



$$CO_2 + H_2O + NaCl \rightarrow HCl + CO_3NHa$$

În condiții de laborator această reacție se produce însă în sens invers deoarece acidul clorhidric este mai puternic decît cel carbonic.

O reacție în acest sens presupune un proces activ ce necesită o mare cheltuială de energie, cum rezultă din cantitatea mare de oxigen necesară. Energia este furnizată de ATP, de unde este eliberată pentru activarea unei ATP-aze H/K, care, sub influența stimulilor acidosecretori, pompează H^+ în lumen în schimb cu K^+. Concomitent, printr-un proces de simport (cotransport), în lumen sînt introduși Cl^- și K^+ (fig. 4.64).

Acest simport nu este activ numai pentru Cl^- ci și, chiar cu o afinitate mai mare pentru I^- și Br^- ($I > Br > Cl$), ceea ce este în acord cu vechile observații referitoare la posibilitatea sintezei de acid clorhidric sau bromhidric, dacă clorura de sodiu din alimente este înlocuită cu o clorură de iod sau de brom.

Procesul de sinteză de HCl este strict corelat cu importante modificări morfologice ce privesc membrana apicală a celulei parietale și chiar structura ei, poate cele mai dinamice ce există în oraganism. În repaus celula parietală prezintă la polul apical *canalicule* cu microvilozități care pătrund ca prelungiri membranale adînc în citoplasmă. Pe de altă parte în citoplasmă există abundente *vezicule tubulare*, ce formează sistemul tubulo-vezicular, ca și numeroase mitocondrii, expresie a unor intense procese metabolice. La cîteva minute după stimularea secreției acide se produce o alungire a microvilozităților și o fuzionare a canaliculelor cu sistemul tubular-vezicular, membrana lor devenind continuă cu cea apicală. Suprafața polului apical crește astfel considerabil, ca și lungimea microvilozităților. Acest aspect se păstrează atîta vreme cît celula parietală este în stadiu secretor (fig. 4.65). Prin restabilirea stării de repaus, celula parietală își recîștigă rapid morfologia inițială adică reapare sistemul tubulo-vezicular separat de canalicule, suprafața membranei apicale fiind substanțial redusă.

Fig. 4.65 — Celule parietale în repaus (stînga) și activitate (dreapta) (Forte, 1983, simplificat).



După o teorie ce pare infirmată, sistemul tubulovezicular este totdeauna confluent cu canaliculele, dar este într-o stare colapsată, lumenul deschis apărînd în urma acumulării conținutului prin flux osmotic.

Existența reciclării membranale este susținută recent de numeroase argumente morfologice, ca cele furnizate de aspectele suprafețelor fracționate ce arată clar procesul de „recrutare" al sistemului tubulo-vezicular (Forte și colab., 1983). În rearanjarea structurii celulei parietale se acordă o anumită importanță unor miofilamente formate din actină ce se află în microvilozități. Felul în care această reciclare este legată de stimuli secretori și de secreția de acid este mai puțin cunoscut.

Teoria celor două componente. Aciditatea sucului gastric este rezultanta a două componente, *parietală*, reprezentată de sucul acid secretat de celulele parietale, și *extraparietală*, formată din transsudat celular și din mucus, care se întîlnesc la suprafața mucoasei, aspect care explică aciditatea mai mică a sucului din lumenul gastric decît a produsului de secreție al celulelor parietate. Această *teorie a celor două componente* a fost enunțată de Pavlov și susținută apoi de Hollander ș.a. Celulele oxintice secretă o soluție acidă relativ constantă, dependentă totuși de condițiile celulare metabolice de moment de concentrația variabilă de CO_2 din plasmă, ș.a. Amestecul celor două componente explică variația invers proporțională în suc a acidității și a sodiului, care este de origine extracelulară. Clorul urmează curba hidrogen-ionilor (fig. 4.66). pH-ul secreției parietale este în jur de 0,1—0,9, a sucului din sto-

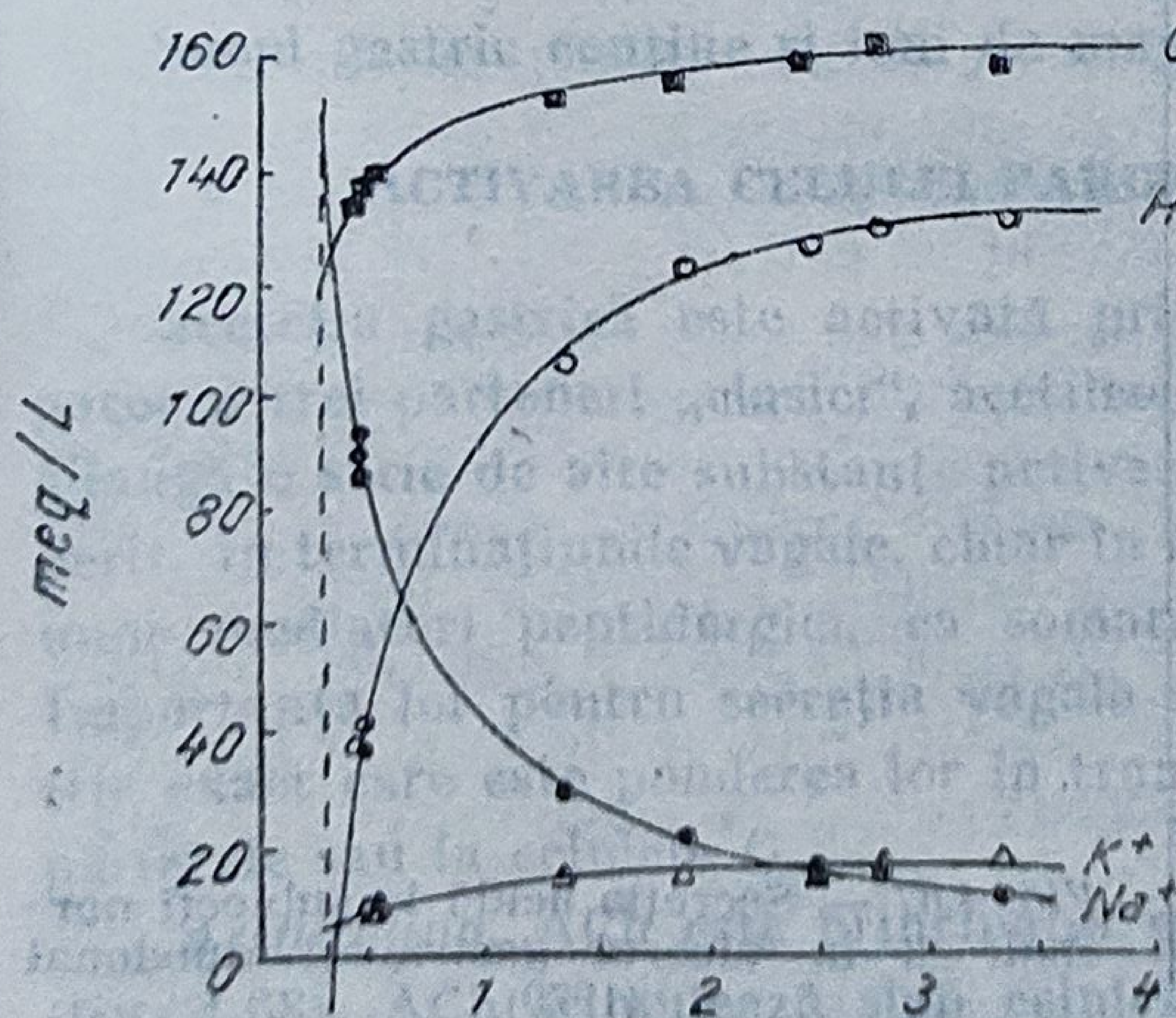


Fig. 4.66 — Relațiile între H^+ Na^+, Cl^-, K^+, și fluxul secretor la om (Mackhlouf și colab., 1966).

macul gol de 1,5—2,5. Din componenta extraparietală face parte şi pepsina a cărei concentraţie variază şi ea invers faţă de cantitatea de suc acid. Aciditatea gastrică postprandială este diminuată prin acţiunea de tamponare a alimentelor.

ACIDITATEA SUCULUI GASTRIC

Acidul din sucul gastric se află în formă de acid clorhidric liber şi de aciditate combinată, care reprezintă împreună aciditatea totală. Concentraţia acidităţii se exprimă în mEq/l, ce corespund cu vechile unităţi clinice definite prin cantitatea în ml de NaOH N/10 necesară pentru neutralizarea a 100 ml de conţinut gastric. Conform sistemului internaţional standardizat (SI) de exprimare în concentraţii pe bază molară, aciditatea gastrică este apreciată în milimoli la litru (mmol/l) ce corespund de asemenea cu mEq/l.

Sucul gastric poate fi analizat cu metode diferite. Dimineaţa pe nemîncate se recoltează prin sondă secreţia de *stază*. Prin contactul cu sonda (de obicei timp de o oră, fără alt stimul), se recoltează secreţia *bazală*. Se pot administra apoi diferiţi stimuli. După doze submaximale de *histamină*, folosite curent (0,01 mg acid-fosfat de hist./kg, s.c.) aciditatea liberă (AL) este în jur de 55 mEq/l şi cea totală (AT) de 70 mEq/l (fig. 4.67). Aciditatea se exprimă şi în debit. Prin testul *maximal* se administrează doze de histamină de 4 ori mai mari (0,04 mg acid fosfat de hist/kg, s.c.). Valorile astfel obţinute sînt

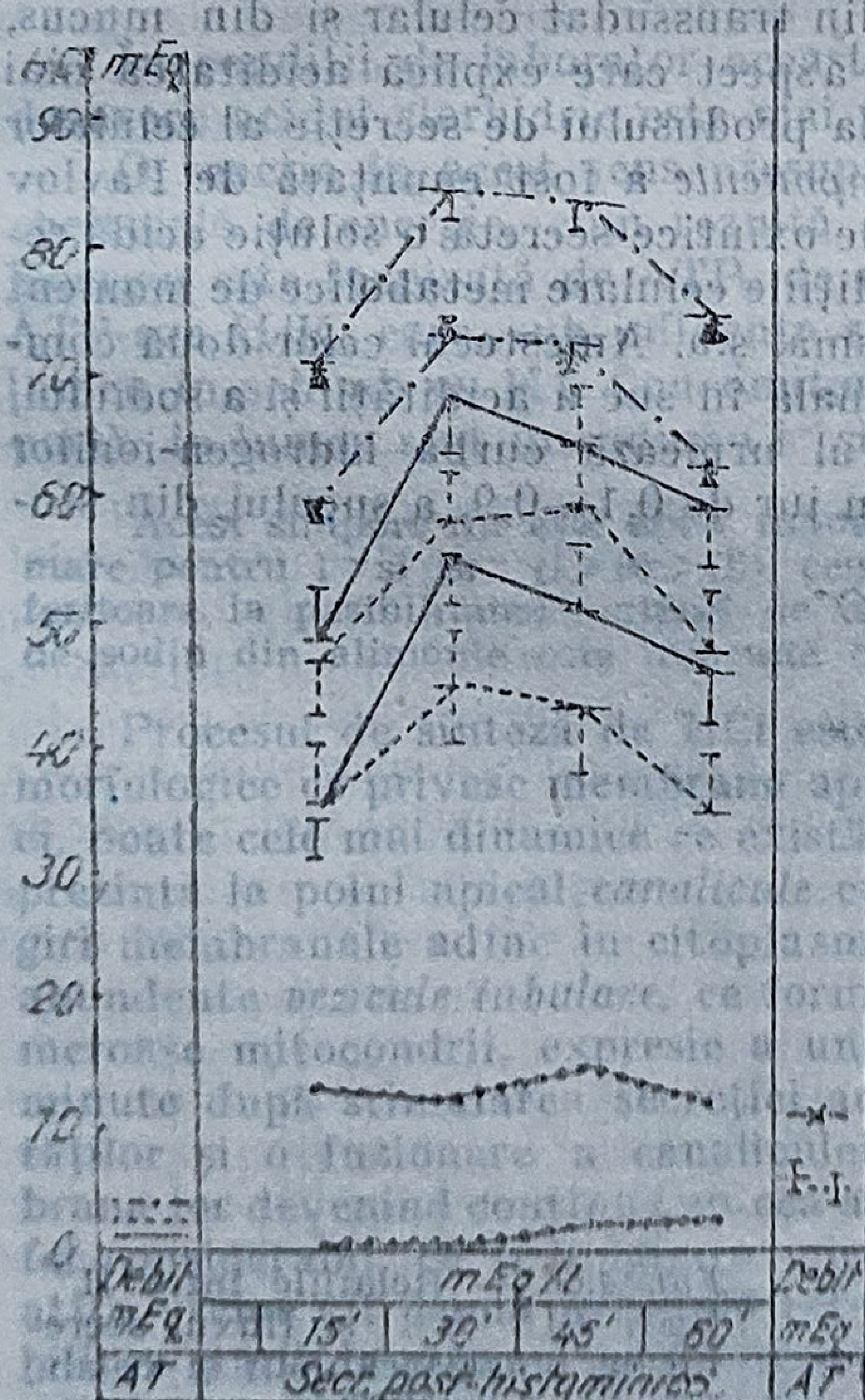


Fig. 4.67 — Secreţia acidă la subiecţi normali şi în ulcerul gastric şi duodenal (1979).

mai mari și exprimă capacitatea maximă de secreție a celulelor parietale (oxintice). Secreția gastrică poate fi examinată și după *pentagastrină*, mai greu disponibilă, dar care nu produce unele efecte supărătoare ale histaminei. Conține cei 4 aminoacizi terminali activi ai gastrinei.

Alți componenți anorganici. Cei mai importanți sînt sodiul, potasiul, clorul și calciul.

Sodiul din componenta neparietală este în concentrație mare, apropiindu-se de cea plasmatică. Provine din plasmă prin extravazare, și din mucus. Cum s-a arătat, adausul componentei parietale scade concentrația sodiului în raport cu aciditatea.

Potasiul din sucul gastric provine din celulele parietale și mai puțin din componenta extraparietală. În celula parietală provine din lichidul extracelular (LEC) concentrîndu-se prin influența ATP-azei Na/K (la 120 mEq/l față de 5 mEq/l în LEC) în schimbul ionilor de Na. K^+ este transportat în sucul gastric prin polul apical al celulei, prin simport, împreună cu Cl^-, fiind reintrodus parțial în citoplasmă prin pompa H^+/K^+. Sucul gastric, ce este un lichid *transcelular*, prezintă o concentrație de K de cca 10 mEq/l mai mare decît lichidele extracelulare. Concentrația lui în suc este relativ constantă, indiferent de proporția componetelor parietale și neparietale, deoarece recirculă între citoplasmă și lumenul canalicular (vezi fig. 4.64).

Clorul este transportat din lichidul extracelular în celula parietală datorită unui gradient de concentrație, de la 100 mEq/l la 10 mEq/l. Concentrația lui în suc ajunge însă la 170 mEq/l. El este transportat în suc printr-un mecanism activ odată cu K^+ (vezi fig. 4.64) ca și printr-o pompă ce este și electrogenă, menținînd încărcarea negativă la polul mucos al celulei. Diferența sero-mucoasă de potențial scade în stomacul activ din cauza H^+ transportat activ, efect însă contrabalansat parțial de transferul de Cl^-.

Calciul din sucul gastric se află în concentrație invers proporțională cu aciditatea. Crește odată cu secreția de mucus, unde are un conținut mai mare, motiv pentru care concentrația lui este mai mare în sucul antral (0,95 și 11,5 mEq/l) decît cel oxintic (2,3 mEq/l).

Sucul gastric conține și ioni de magneziu, fosfați, sulfați ș.a.

ACTIVAREA CELULEI PARIETALE

Secreția gastrică este activată prin mecanisme complexe, cu participarea a trei parteneri „clasici", acetilcolina, gastrina și histamina, la care se adaugă o serie de alte substanțe active al căror rol a fost mai recent descoperit. În terminațiunile vagale, chiar în aceeași fibră, s-a identificat și prezența unor mediatori peptidergici, ca somatostatina, enkefalina, colecistokinina. Importanța lor pentru secreția vagală nu este încă bine cunoscută. Nu se știe exact care este ponderea lor în transmiterea excitației vagale la celulele parietale sau la celulele G.

Acetilcolina. ACh este principalul mediator al vagului și la nivel gastric (fig. 4.68). ACh stimulează slab celulele parietale direct și le sensibilizează la acțiunea gastrinei și histaminei.

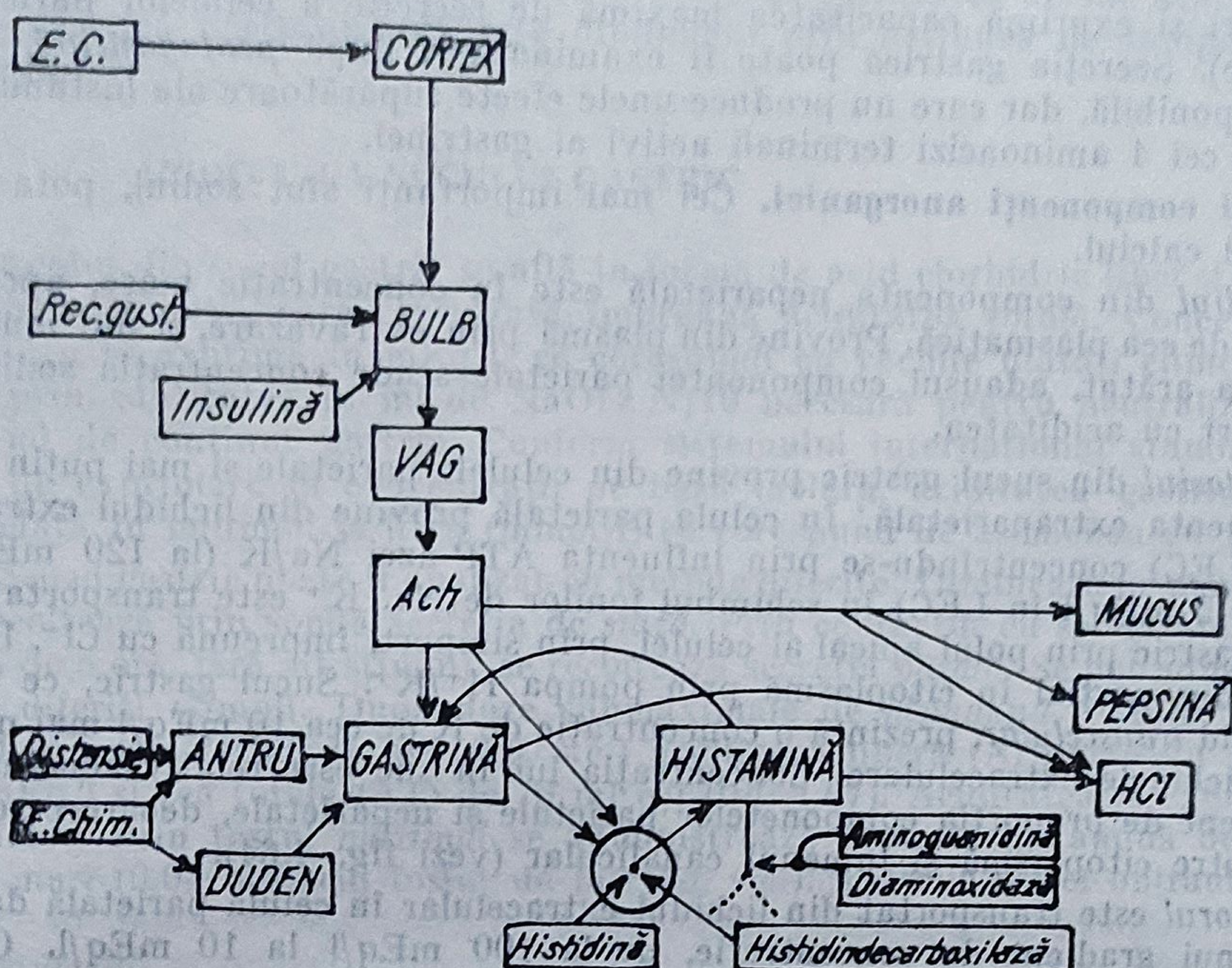


Fig. 4.68 — Schiță a mecanismului gastrosecretor (1966).

ACh stimulează și secreția gastrinei din celulele G, și a histaminei din mastocite. Astfel, pînă la urmă asupra celulelor parietale acționează simultan ACh, gastrina și histamina. Celulele parietale posedă receptori pentru toți trei stimulii (Code, 1977), care însă se interstimulează.

ACh stimulează secreția de *pepsină* din celulele principale ca și cea de mucus din celulele mucoase de suprafață și din cele auxiliare de la gîtul glandei. Gastrina și histamina au un efect mucosecretor mai slab.

Gastrina. Este un hormon descoperit de Edkins (1905), care a obținut din mucoasa antrală un extract cu efect gastrosecretor. În acest extract a fost însă identificată și histamina. În consecință existența gastrinei a fost negată pînă cînd în 1938 Komarov a obținut un extract activ fără histamină.

Gastrina este secretată de celulele G. Cea mai mare cantitate de gastrină este secretată de celulele G din mucoasa antrală și duodenală. La cîine gastrina duodenală este de 0,1 față de cea antrală. La om aceasta din urmă ar putea fi mai importantă. În cantități practic ineficiente gastrina este secretată și de rarele celule G din mucoasa cardială, jejunală și ileală.

Celulele G (argirofile) sînt situate în zona mijlocie a glandelor antrale și duodenale. Porțiunea bazală este în contact cu rețeaua capilară, ce prezintă fenestrații. Între nucleu și membrana bazală se află un complex Golgi și granulații mici secretorii (fig. 4.69), ce se varsă în sînge prin exocitoză.

Celulele G sînt stimulate prin contactul atît cu substanțele chimului din antru, prin intermediul unei rețele neuronale locale, cît și cu unele din sînge. Sînt stimulate și prin vag, de ACh. Pe cale sanguină stimulatoare sînt și ca-

Fig. 4.69 — Celulă G. Microscopie electronică. Sînt vizibile granulații de gastrină (Original, Paul Niculescu).



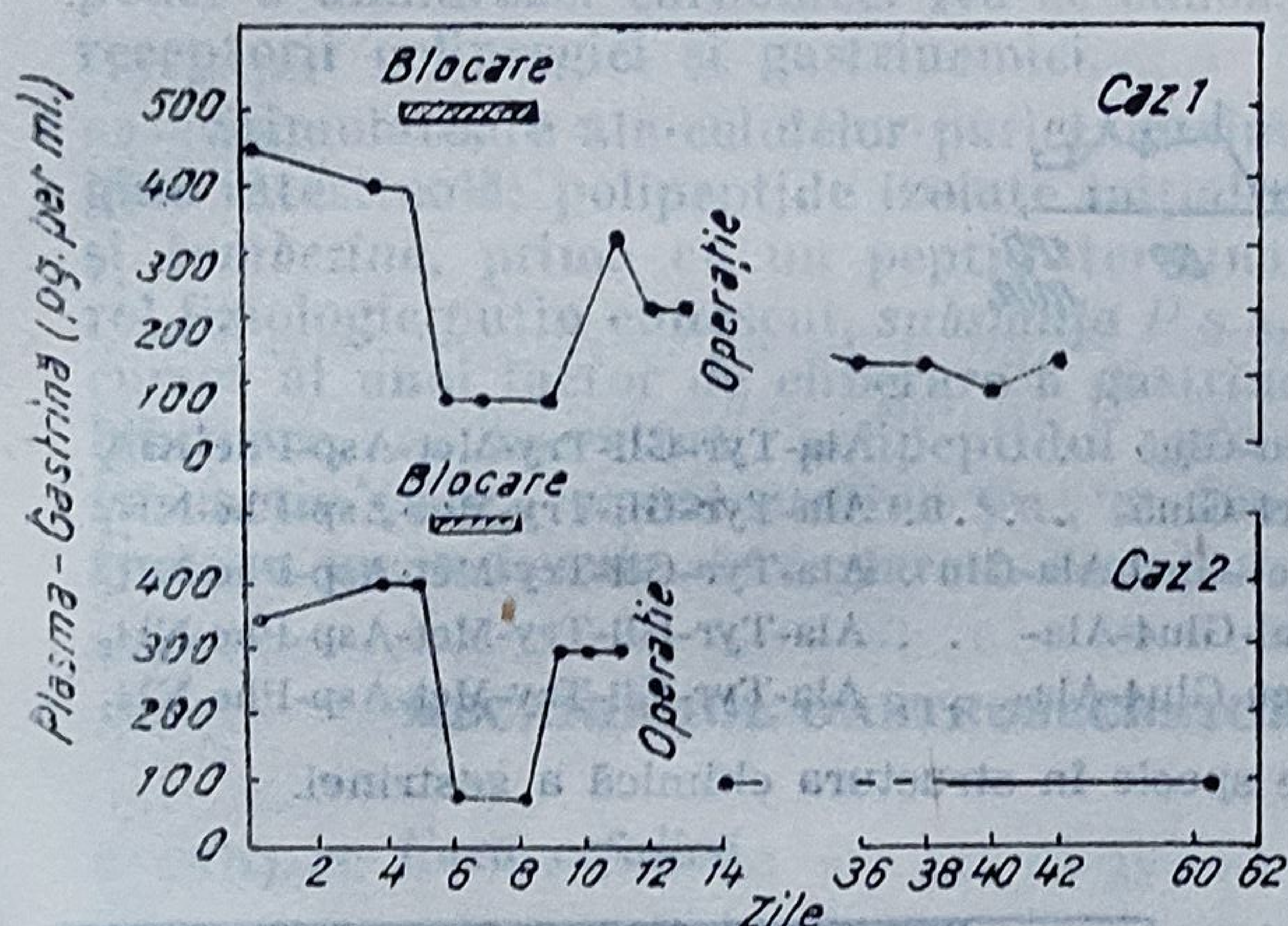


Fig. 4.70 — Bolnav cu pheocromocitom. Blocarea receptorilor adrenergici cu phenoxibenzamină (bare orizontale hașurate) scade nivelul crescut al gastrinei. Ablația chirurgicală a tumorii normalizează concentrația plasmatică de gastrină (Hayes și colab., 1972).

tecolaminele (noradrenalina, adrenalina) cînd se află în cantități excesive (fig. 4.70 ; fig. 4.71), mecanism ce nu intervine într-un proces secretor normal, ca și ionii de calciu.

Inițial gastrina a fost identificată ca un *hepatodecapeptid* (G 17), cu mici deosebiri de specie (fig. 4.72). Porțiunea activă este tetrapeptidul terminal, *tetrina*, inclus și în colecistokinin-pancreozimină (CCK-PZ).

G 17 se prezintă sub formă G I și G II, ultima avînd un radical sulfat legat de reziduul tirozinic. Acțiunea lor este identică. S-au descris și alte gastrine cu acțiune asemănătoare. Astfel, este „gastrina mare", cu 34 de reziduuri de aminoacizi (G 34), ultimii 17 fiind comuni cu cei din G 17, „mini" gastrina (G 13), cu 13 reziduuri de aminoacizi, identici cu ultimele 13 secvențe (de C terminal) din G 17 (fig. 4.73)

S-a descris și o gastrină „uriașă" (big-big), de existență însă discutabilă, cu structură chimică diferită. A fost incriminată în hipersecreția gastrică din

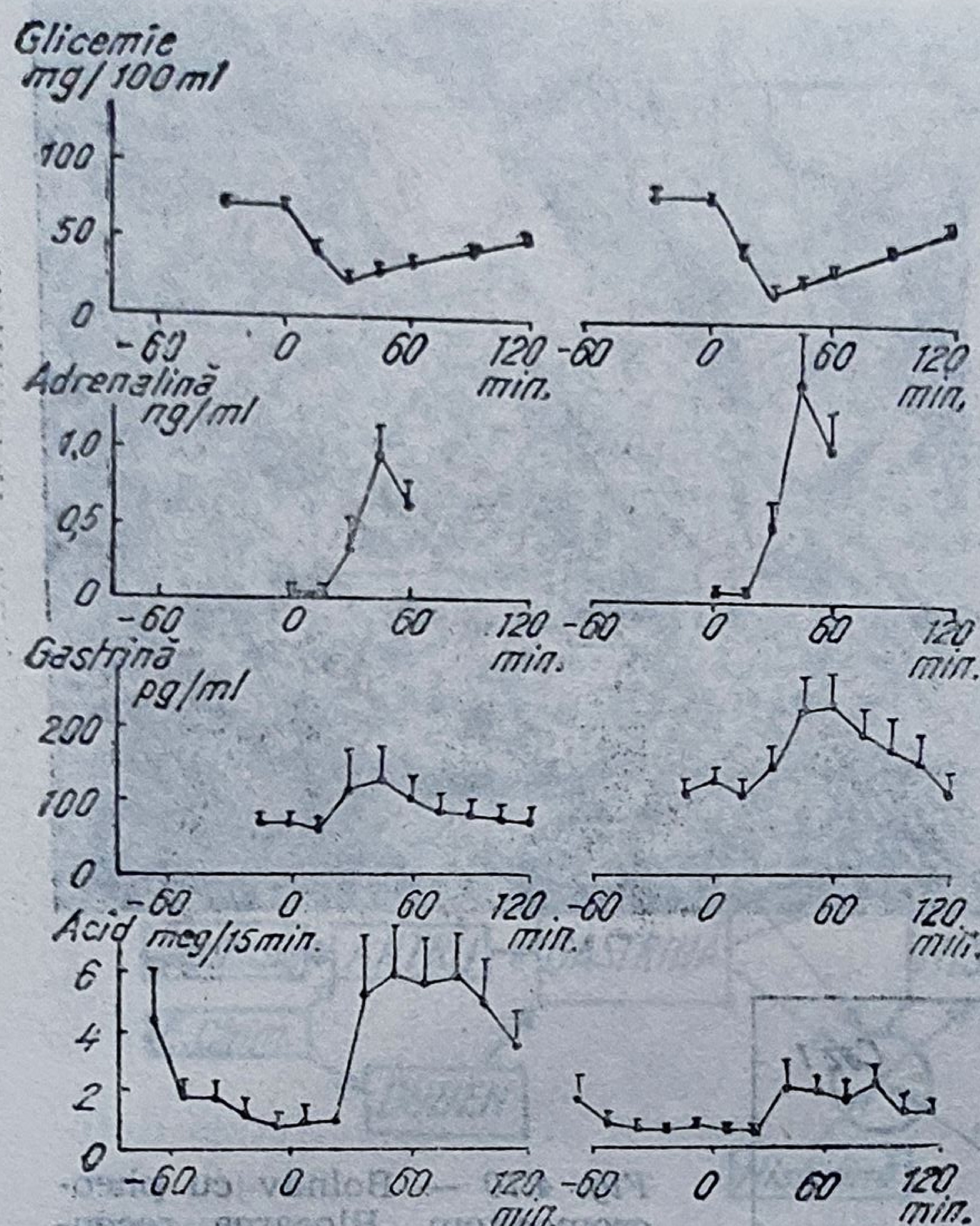


Fig. 4.71 — Glicemia, concentrația plasmatică de adrenalină și debitul acid la 12 pacienți nevagotomizați (stînga) și vagotomizați după insulină i.v. (Brandsborg și colab., 1975). Rîndurile 1, 2, 3 și 4 sînt aranjate în ordine după succesiunea evenimentelor : insulină-hipoglicemie (1), hiperadrenalinemie (2), hipergastrinemie (3), secreție acidă (4).

Om	Glu-Gly-Pro-Try-Leu-Glu5	Ala-Tyr-Gli-Try-Met-Asp-Phe-NH_2
Porc	Glu-Gly-Pro-Try-Met-Glu5	Ala-Tyr-Gli-Try-Met-Asp-Phe-NH_2
Cîine	Glu-Gly-Pro-Try-Met-Glu2-Ala-Glu .	Ala-Tyr-Gli-Try-Met-Asp-Phe-NH_2
Bou și oaie . .	Glu-Gly-Pro-Try-Val-Glu4-Ala- . .	Ala-Tyr-Gli-Try-Met-Asp-Phe-NH_2
Pisică	Glu-Gly-Pro-Try-Leu-Glu4-Ala- . . .	Ala-Tyr-Gli-Try-Met-Asp-Phe-NH_2

Fig. 4.72 — Diferențe de specie în structura chimică a gastrinei.

G 34	1 ——— 34
G 17	18 ——— 34
G 13	22 ——— 34

Fig. 4.73 — Secvențe a celor trei forme de gastrină : G 34, 17, 13.

sindromul Zollinger-Ellison, care constă dintr-un ulcer gastric sau duodenal recalcitrant produs de o hipergastrinemie importantă, datorită unei dezvoltări tumorale de celule D din pancreasul endocrin și unei hipersecreții gastrice consecutive. Celulele D secretă, alături de somatostatină, și în condiții normale gastrină, dar în cantități foarte mici.

Celulele G din mucoasa antrală și duodenală sintetizează G 34 din care se desprind, înainte de a fi secretate, G 17 și G 13. Circulă în sînge în cea mai mare parte ca G 17, forma cea mai activă. G 13 poate fi depistată doar în prezența unor țesuturi tumorale.

Gastrina este dozată curent în sînge și în țesuturi prin *radioimunotestare* (RIA).

Concentrația gastrinei în repausul gastrosecretor este în jur de 50 picograme/ml. Crește după diferiți stimuli la 100—120—200 pg/ml. În gastrinoame (tumori de celule secretoare de gastrină-SZE) concentrația ei plasmatică poate fi mai mare de 1 000 pg/ml.

Histamina. Al treilea partener major în procesul gastrosecretor este histamina. Rolul ei în secreția gastrică rezultă atît din efectul gastrostimulator puternic pe care îl are (Popielskii, 1920), valorificat larg în clinică prin explorarea secreției gastrice, cît și din prezența ei în sucul gastric. Este eliberată din mastocitele dispersate în mucoasa gastrică, sub influența ACh, a gastrinei sau a altor stimuli. Acționează direct pe celulele parietale, prin intermediul unor *receptori* denumiți H_2, deoarece spre deosebire de cei H_1 prezenți în alte țesuturi, nu sînt blocați de antihistaminice „clasice“ ci de o categorie specială de blocanți care se fixează pe receptori H_2 datorită unei structuri chimice asemănătoare cu histamina. Cel mai cunoscut este cimetidiana (Tagametul — denumire comercială), folosit în tratamentul ulcerului gastroduodenal. Receptorii H_2 activează adenilatciclaza și AMPc, prin intermediul poate a anhidrazei carbonice. Nu se cunoaște exact felul în care acționează receptorii colinergici și gastrinemici.

Stimulatoare ale celulelor parietale sînt și *enterooxintina,* hormon de origine intestinală, polipeptide izolate inițial din pielea de broască ca *ceruleina* și *bombezina,* prima cu un peptid terminal comun cu gastrina CCK, cu rol fiziologic puțin cunoscut, *substanța P* ș.a. Bombezina este probabil un precursor al unui factor de eliberare a gastrinei (GRF). Există și substanțe inhibitoare, ca secretina, polipeptidul gastroinhibitor (GIP), cel intestinal vasoactiv (VIP), somatostatina ș.a., a căror acțiune va fi discutată în legătură cu mecanismele de reglare a secreției acide a stomacului.

MECANISMUL GASTROSECRETOR

Faza cefalică

Secreția gastrică (s.g.) este stimulată printr-un mecanism reflex și unul umoral. Dacă avem în vedere locul de unde acționează stimulul alimentar, putem distinge trei faze ale s.g., cefalică, gastrică și intestinală.

Faza cefalică se produce exclusiv pe cale reflexă. Cîmpul receptor al reflexului gastrosecretor este format din mugurii gustativi din mucoasa bucală, excitați de calitățile gustative ale alimentelor. Reflexul gastrosecretor are aceleași căi aferente ca și reflexul salivar. Excitațiile sînt transmise la *nucleul dorsal al vagului din bulb,* de unde sînt transmise pe calea vagului la glandele gastrosecretoare (vezi fig. 4.68).

Mecanismul reflex de stimulare a glandelor gastrice a fost demonstrat prin *prînzul fictiv* (vezi fig. 4.62). Calea efectoare este vagală. Importanța ei rezultă din dispariția secreției după vagotomie. Această cale reflexă de stimulare a s.g. a fost verificată și la om prin observații efectuate ocazional la pacienți cu stomă esofagiană realizată în scop terapeutic (ca după ingestie accidentală de sodă caustică care obstruează esofagul), concomitent cu o fistulă gastrică, pentru a permite alimentarea. Mai recent s-a propus pentru

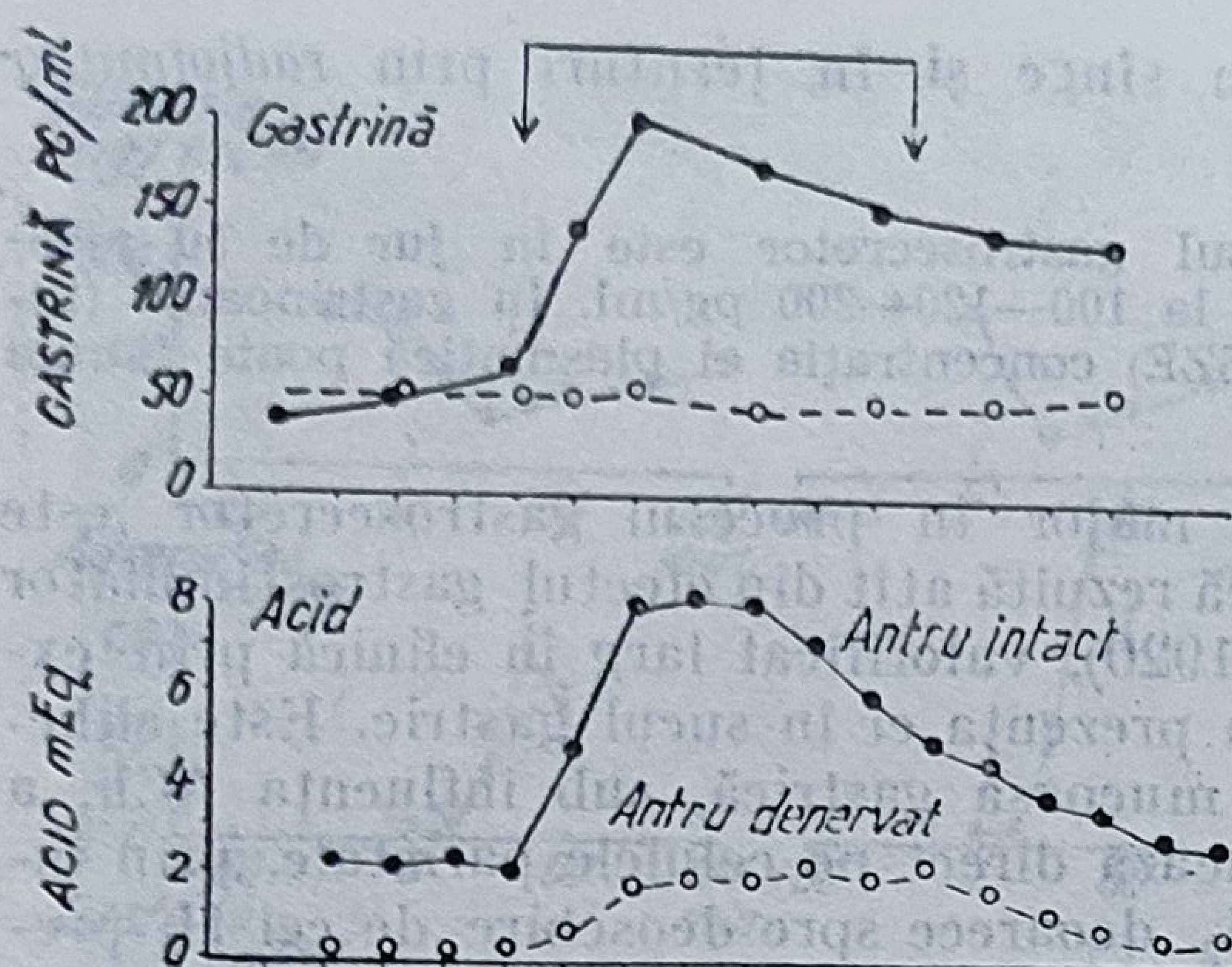


Fig. 4.74 — Prînz fictiv la om prin masticarea și eliminarea alimentelor. Ordonată : sus — concentrația plasmatică de gastrină ; jos — debitul acid. Abscisă : intervale de 15 min (Feldman și colab., 1981).

investigarea secreției reflexe cefalice la om, în vederea verificării eficienței vagotomiei chirurgicale, un prînz fictiv modificat (Senquist și colab., 1981) ce constă în simpla masticare și apoi eliminarea alimentelor din gură și recoltarea secreției gastrice prin sondă Einhorn (fig. 4.74).

Secreția reflexă a stomacului se poate modifica în urma unor impulsuri hipotalamice. Centrul foamei exercită o influență pozitivă prin inhibarea centrului sațietății, ca urmare a creșterii tonusului vagal. Centrul sațietății inhibă tonusul vagal.

Răspuns gastrosecretor se poate obține prin excitații corticale. Calea aferentă la bulb este mai puțin clară. O anumită cantitate de secreție acidă poate fi stimulată de simpla vedere sau evocare mintală a hranei. Acest *„suc de apetit"* se secretă pe baza unor reflexe condiționate grefate pe reflexul gastrosecretor necondiționat (înnăscut). În decursul existenței, asemenea reflexe condiționate alimentare se formează continuu, reproducînd experiența individuală în raport cu hrana.

Rolul gastrinei și al antrului piloric în secreția reflexă. Inițial gastrina a fost implicată exclusiv în faza gastrică a secreției. Ea intervine însă și în *faza reflexă* cefalică, ca și în cea gastrică și duodenală. Participarea gastrinei în faza cefalică a fost demonstrată pe căi diferite.

La cîini secreția gastrică produsă prin prînz fictiv scade după *antrectomie*, cu cca 80% (fig. 4.75).

Prînzul fictiv crește gastrinemia. Efectul hipergastrinemiei nu este însă abolit nici de vagotomie nici de atropină. Dimpotrivă, în aceste circumstanțe concentrația plasmatică a gastrinei chiar crește (fig. 4.76), printr-un mecanism încă neclarificat.

Faza cefalică a s.g. este deci realizată exclusiv prin stimularea receptorilor cefalici, prin intermediul vagului, prin ACh și, consecutiv, a gastrinei și a histaminei, efectul cărora se interstimulează. Cei trei stimulatori principali, ACh, gastrina, histamina, intervin și în celelalte faze (gastrică, intestinală) a s.g. Vagul poate interveni și prin neuromediatori peptidergici.

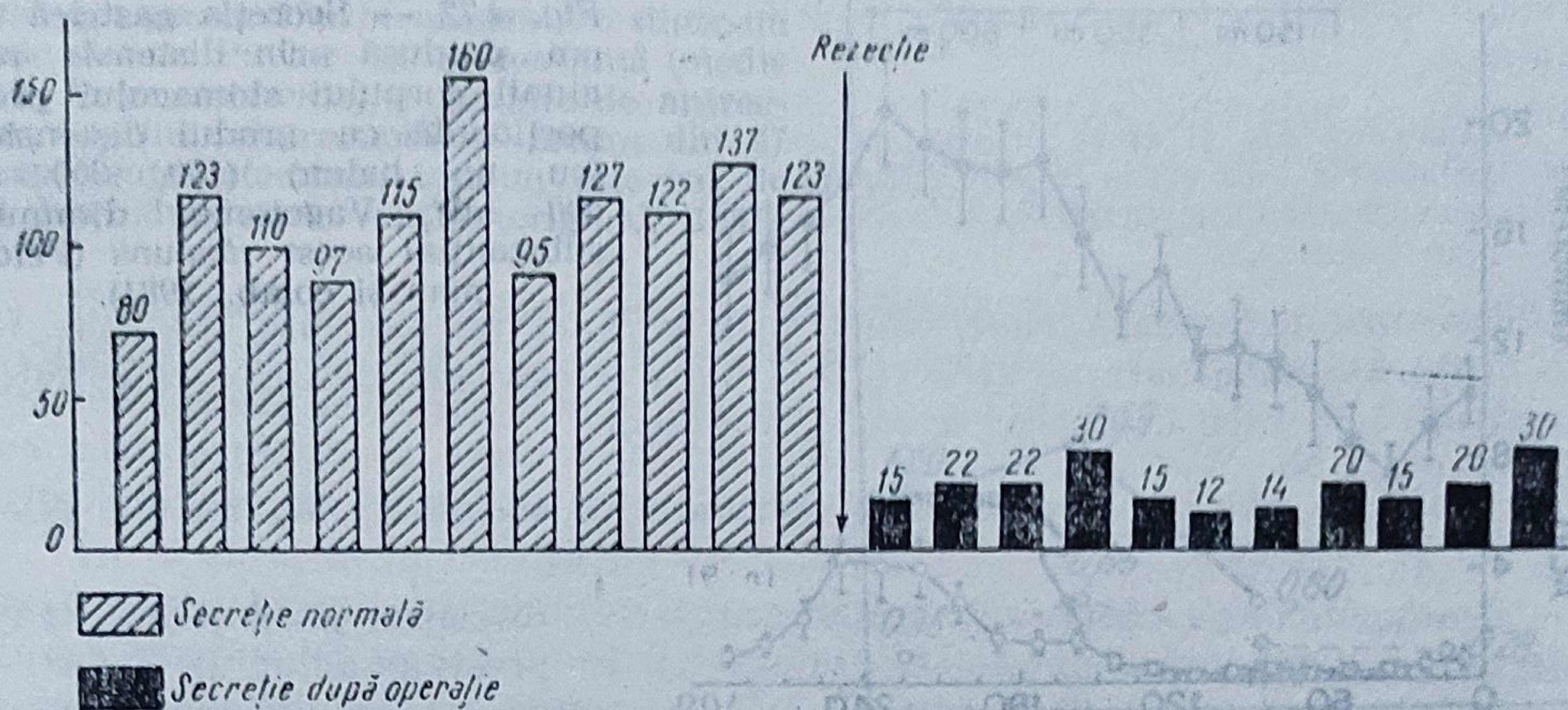


Fig. 4.75 — Rezecția antro-pilorică reduce cu 80% secreția gastrică produsă la cîine prin prînz fictiv. Coloane libere, înainte de antrectomie, negre, după antrectomie (original, 1958).

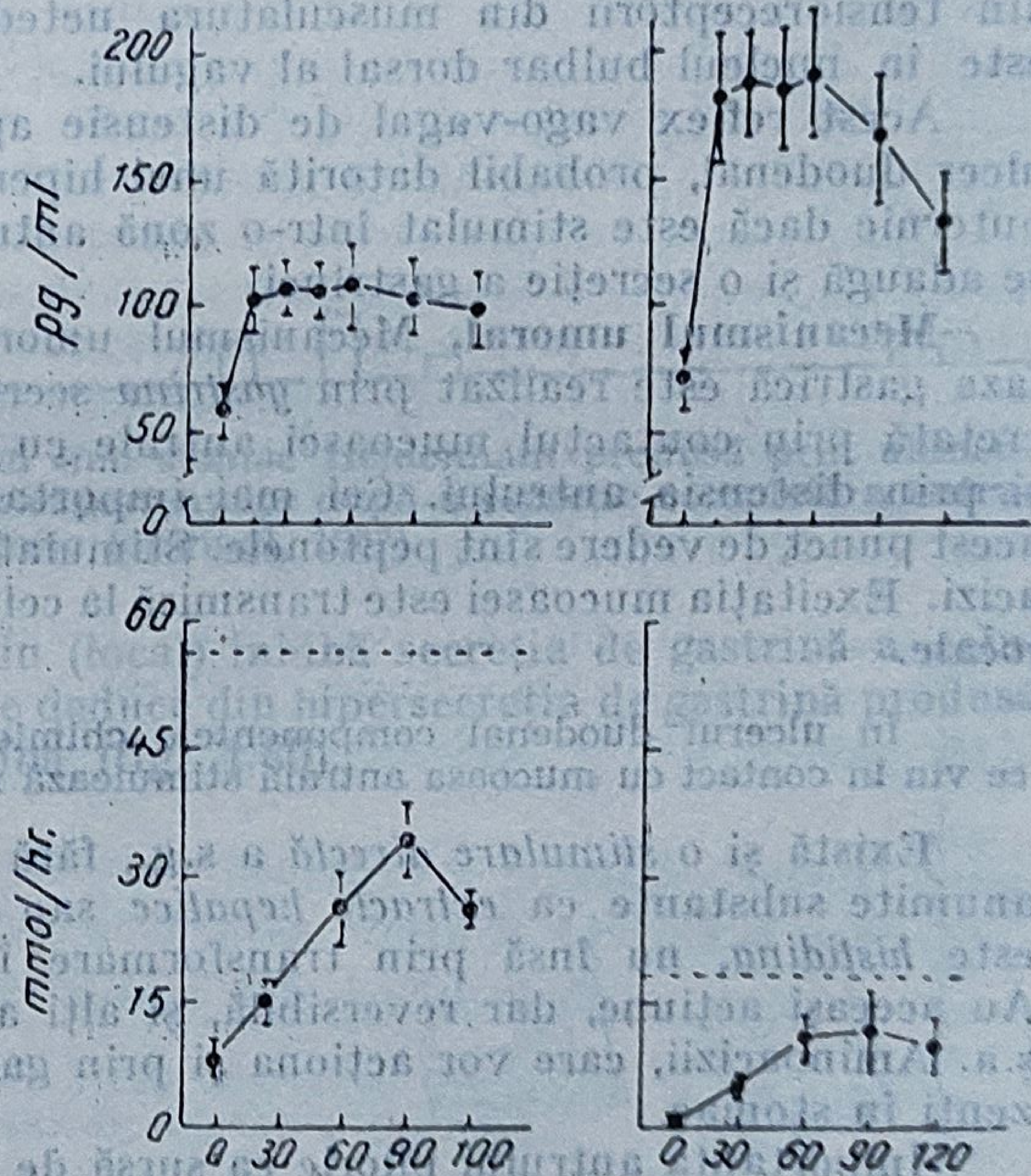


Fig. 4.76 — Vagotomia parietală crește substanțial concentrația gastrinei plasmatice produsă de infuzia de alimente omogenizate în stomac (600 ml). Concomitent are loc o scădere a debitului acid (măsurat prin cantitatea de NaOH necesară pentru menținerea unui pH constant de 5,5). Investigații la om. Sus — gastrinemie ; jos — debit acid ; stînga — înainte de vagotomie ; dreapta — după vagotomie ; linia întreruptă — debit acid maximal.

Faza gastrică

Faza gastrică a secreției acide este determinată de prezența alimentelor în stomac. Este produsă printr-un mecanism reflex, prin distensia stomacului, și printr-unul umoral, mai important, realizat de gastrina antrală secretată în urma contactului mucoasei antrale cu diferiți componenți ai chimului și prin distensia antrului.

Mecanismul reflex. Distensia stomacului provoacă pe cale reflexă s.g. Calea aferentă și eferentă este vagală. S.g. astfel produsă este diminuată

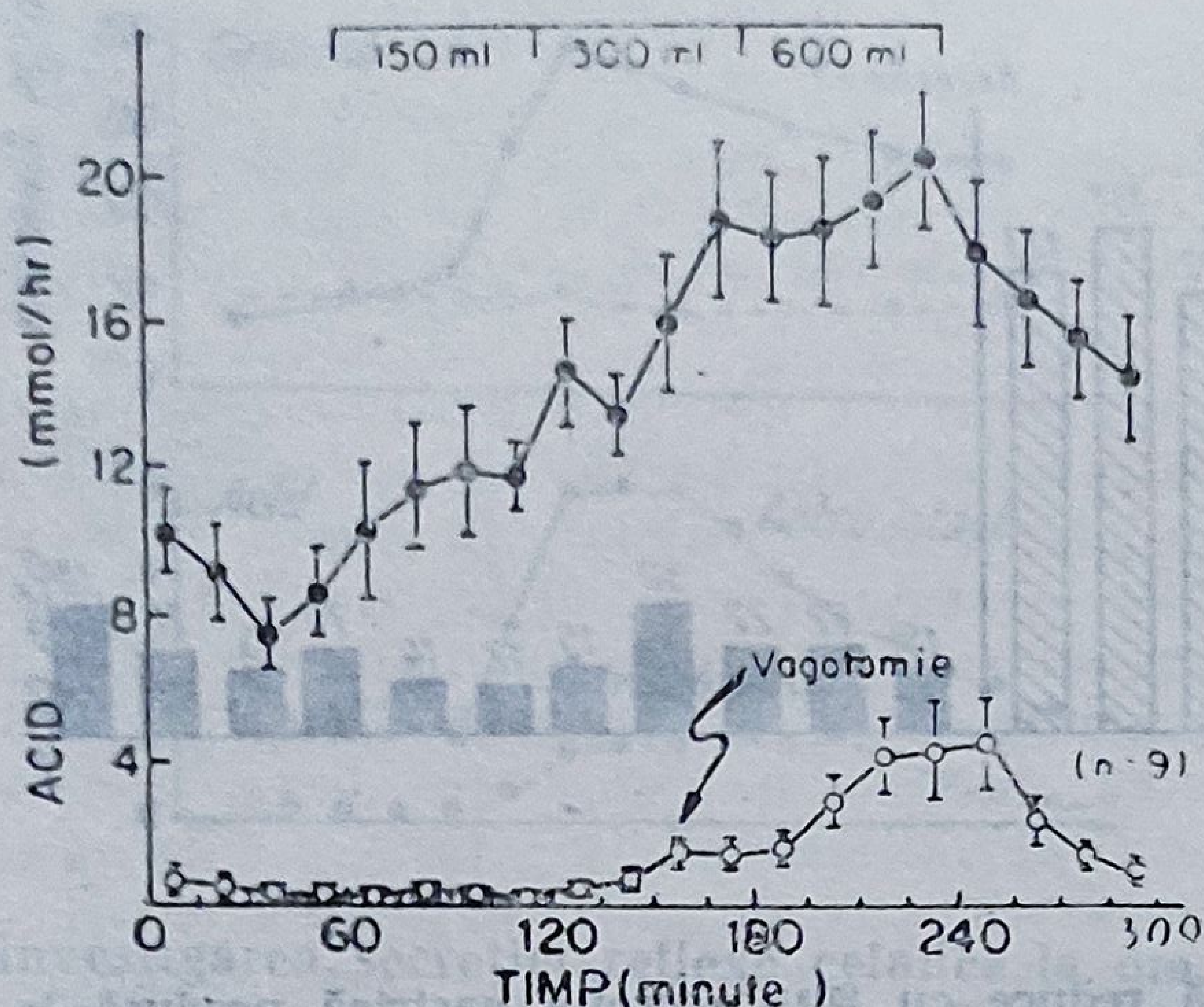


Fig. 4.77 — Secreția gastrică la om produsă prin distensia regiunii corpului stomacului proporțională cu gradul distensiei (cu un balon) (150, 300 și 600 ml). Vagotomia diminuă substanțial acest răspuns (Feldman și colab., 1981).

substanțial de secționarea vagilor (fig. 4.77). Cîmpul receptor este format din tensioreceptorii din musculatura netedă a pereților gastrici. Centrul este în nucleul bulbar dorsal al vagului.

Acest reflex vago-vagal de distensie apare mai evident la bolnavi cu ulcer duodenal, probabil datorită unei hipertonii vagale. Reflexul este mai puternic dacă este stimulat într-o zonă antrală, deoarece la secreția reflexă se adaugă și o secreție a gastrinei.

Mecanismul umoral. Mecanismul umoral de *stimulare* a secreției din faza gastrică este realizat prin *gastrina* secretată de antrul piloric. Este secretată prin contactul mucoasei antrale cu diferiți componenți ai chimului și prin distensia antrului. Cei mai importanți componenți ai chimului din acest punct de vedere sînt peptonele. Stimulatori ai gastrinei sînt și unii aminoacizi. Excitația mucoasei este transmisă la celulele G prin formațiuni neuronale locale.

În ulcerul duodenal componentele chimice ale substanțelor din alimentele ce vin în contact cu mucoasa antrală stimulează mai puternic s.g.

Există și o *stimulare directă* a s.g., fără intermediul gastrinei, de către anumite substanțe ca *extracte hepatice* sau unii *aminoacizi*. Cel mai activ este *histidina*, nu însă prin transformare în histamină (Konturek, 1976). Au aceeași acțiune, dar reversibilă, și alți aminoacizi ca izoleucina, leucina ș.a. Aminoacizii, care vor acționa și prin gastrină, nu sînt însă normal prezenți în stomac.

Importanța antrului piloric ca sursă de gastrină în faza gastrică rezultă din diminuarea secreției gastrice produsă de antrectomie, astfel cum are loc la cîine, din micul stomac Pavlov (fig. 4.78) și Heidenhain (fig. 4.79), și la om, aspect aplicat în chirurgia ulcerului. Rolul antrului ca sursă de gastrină în faza gastrică rezultă și din secreția ce se produce prin *perfuzia unei pungi antrale* izolate cu substanțe stimulatoare (ex. peptone) și din stimularea lui mecanică prin distensie.

Din anumite circumstanțe rezultă că mucoasa gastrică poate fi și sursă a unor hormoni gastroinhibitori. Un asemenea hormon este somatostatina, secretată în antrul piloric de celulele D situate în vecinătatea celulelor G.

Fig. 4.78 — Rezecția antro-pilorică scade secreția produsă prin alimentare dintr-un mic stomac Pavlov. Linia continuă (medie din 19 experimente) — înainte de antrectomie; linia întreruptă — medie din 47 experiențe, efectuate într-un interval de 6 luni după intervenție (original, 1957).

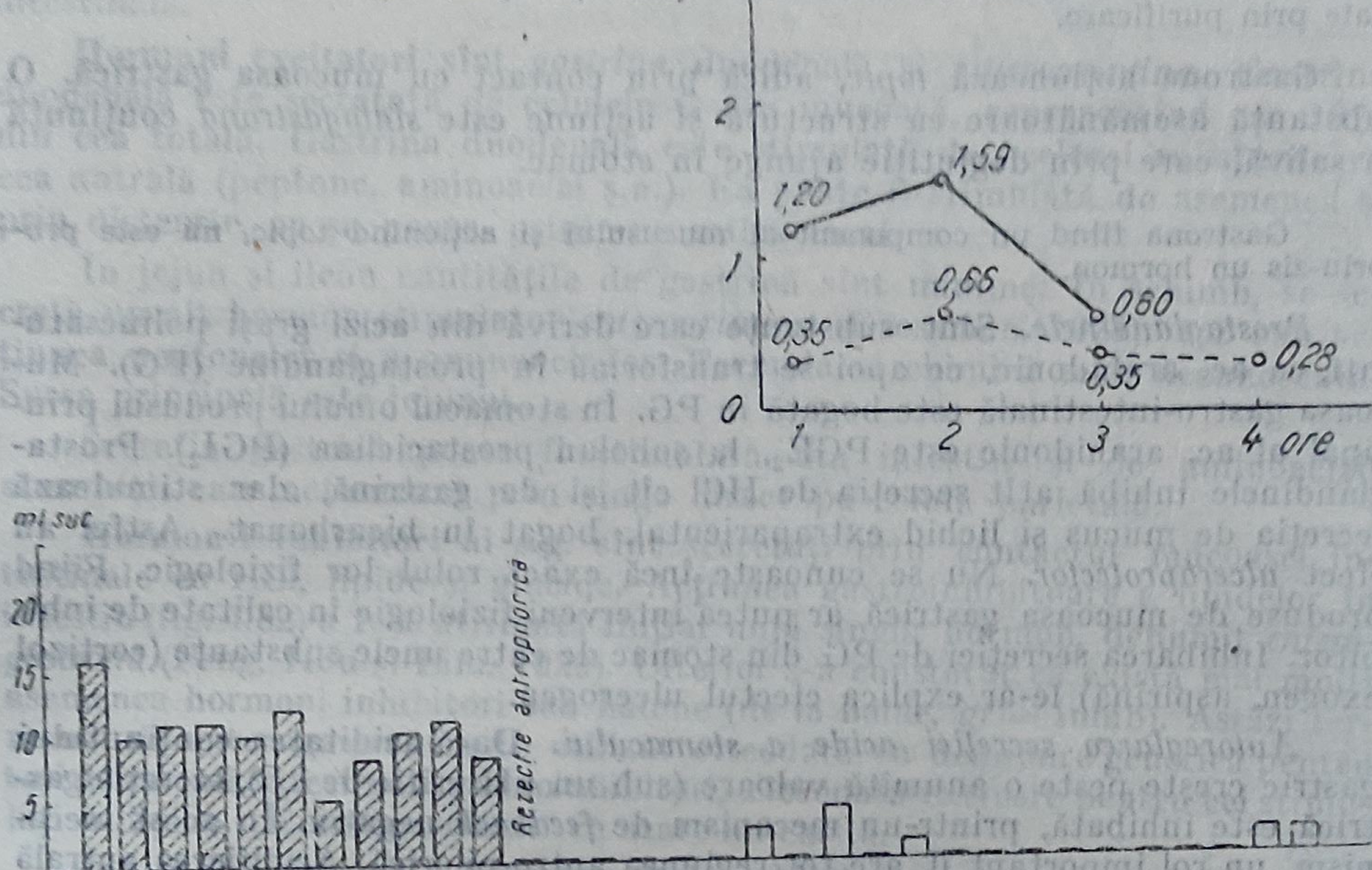


Fig. 4.79 — Secreție gastrică a unui mic stomac Heidenhain produsă prin alimentare cu lapte dispare în majoritatea experiențelor după o rezecție completă a antrului piloric (original, 1957).

Acționînd ca un hormon paracrin (local) inhibă secreția de gastrină a celulelor G. Rolul ei inhibitor se poate deduce din hipersecreția de gastrină produsă de antiserul pentru somatostatină (fig. 4.80).

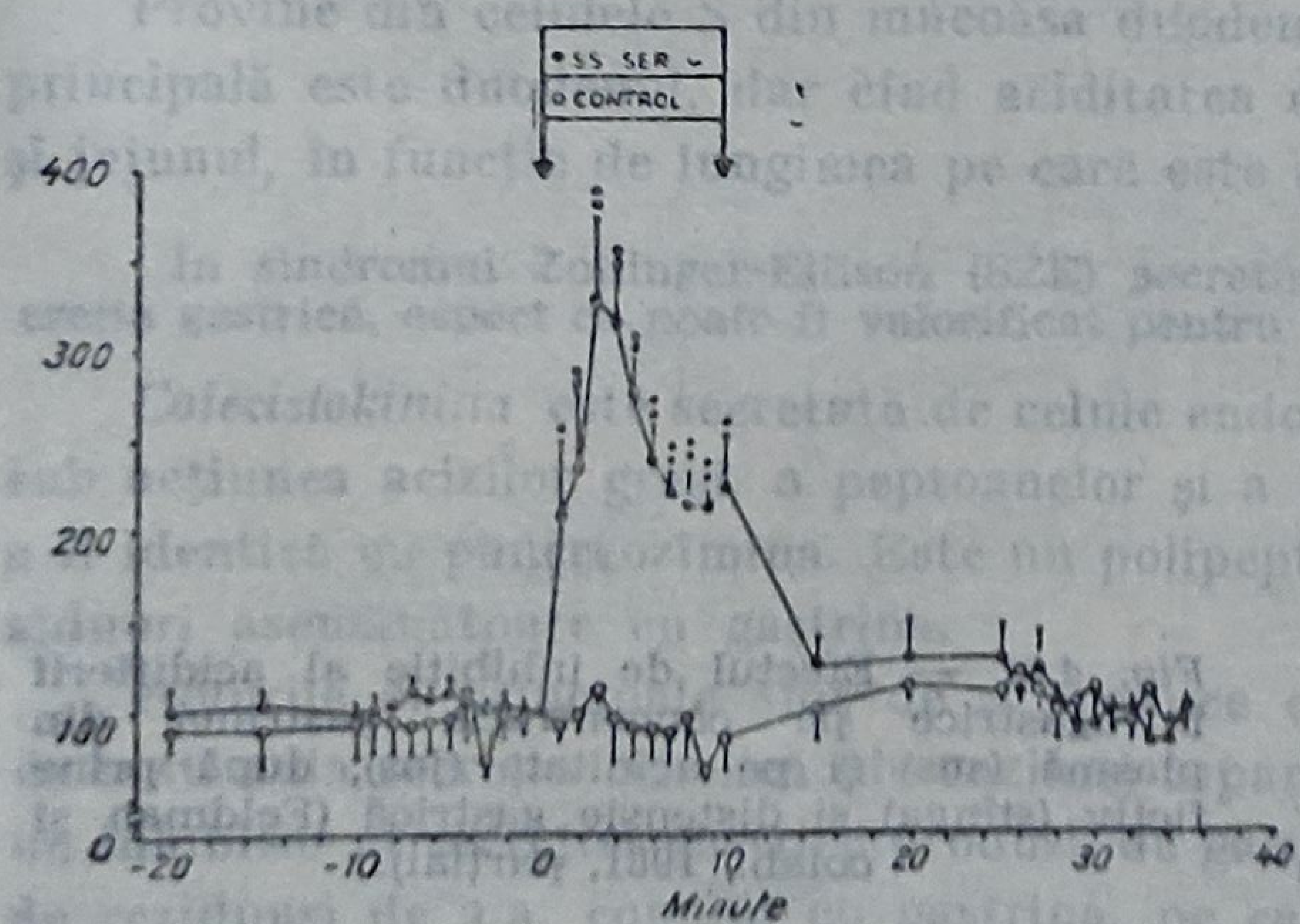


Fig. 4.80 — Antiserul de somatostatină provoacă o creștere a secreției de gastrină din antrul piloric la șobolan. Ordonată: creștere procentuală a gastrinei (Saffouri și colab., 1979).

Fig. 4.78 — Rezecția antro-pilorică scade secreția produsă prin alimentare dintr-un mic stomac Pavlov. Linia continuă (medie din 19 experimente) — înainte de antrectomie; linia întreruptă — medie din 47 experiențe, efectuate într-un interval de 6 luni după intervenție (original, 1957).

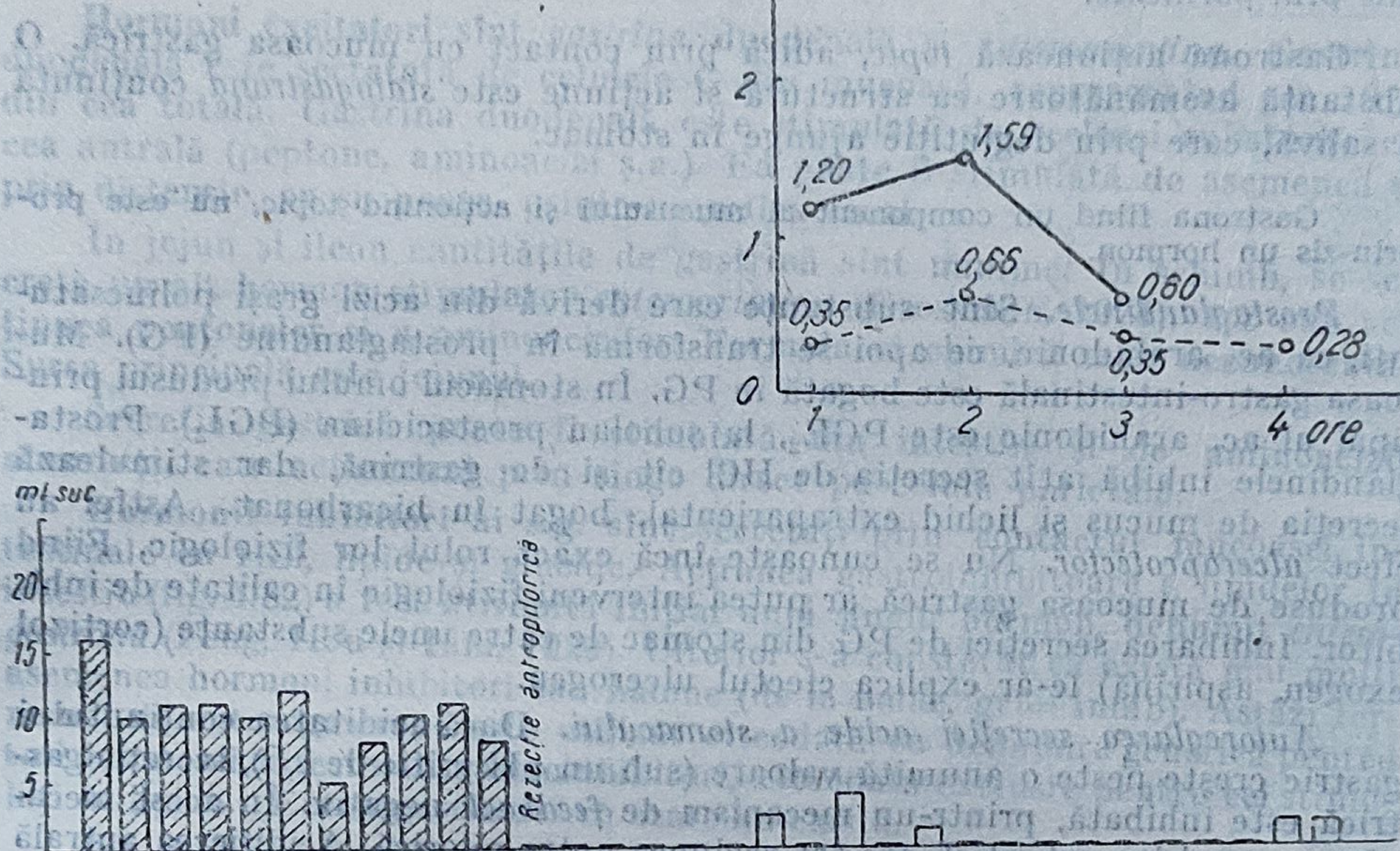


Fig. 4.79 — Secreție gastrică a unui mic stomac Heidenhain produsă prin alimentare cu lapte dispare în majoritatea experiențelor după o rezecție completă a antrului piloric (original, 1957).

Acționînd ca un hormon paracrin (local) inhibă secreția de gastrină a celulelor G. Rolul ei inhibitor se poate deduce din hipersecreția de gastrină produsă de antiserul pentru somatostatină (fig. 4.80).

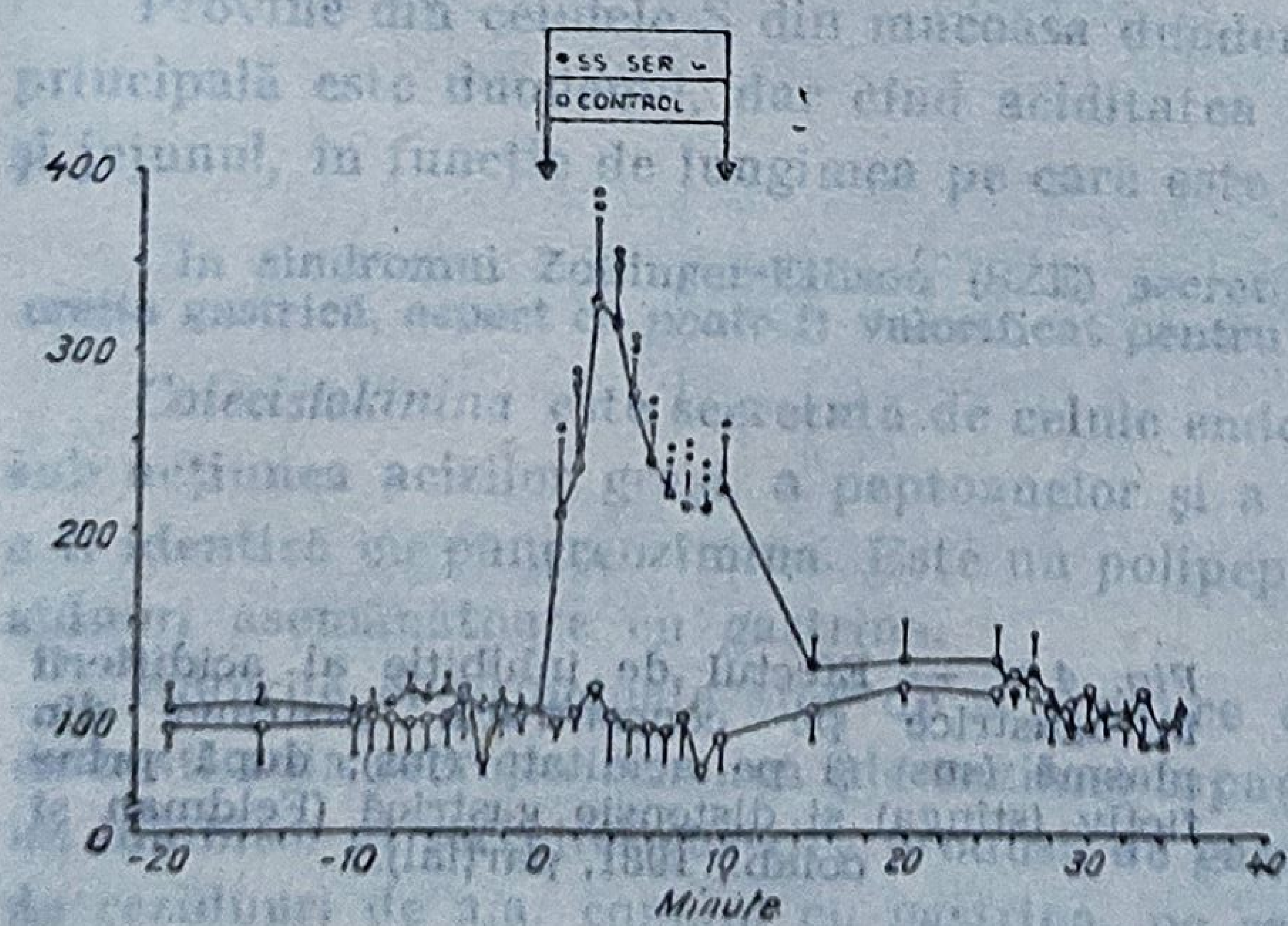


Fig. 4.80 — Antiserul de somatostatină provoacă o creștere a secreției de gastrină din antrul piloric la șobolan. Ordonată: creștere procentuală a gastrinei (Saffouri și colab., 1979).

O substanță gastroinhibitoare prezentă în stomac este *gastrona*, de natură glicoproteică. Este secretată împreună cu mucusul gastric al întregului stomac.

Gastrona are și efect pirogen acționînd, ca și endotoxinele, asupra leucocitelor ce secretă sub acest impuls substanțe care produc hipertermie. Gastrona are unele asemănări chimice cu endotoxinele dar cele două substanțe pot fi diferențiate prin purificare.

Gastrona acționează *topic*, adică prin contact cu mucoasa gastrică. O substanță asemănătoare ca structură și acțiune este *sialogastrona* conținută în salivă, care prin deglutiție ajunge în stomac.

Gastrona fiind un component al mucusului și acționînd topic, nu este propriu-zis un hormon.

Prostaglandinele. Sînt substanțe care derivă din acizi grași polinesaturați, ca ac. arahidonic, ce apoi se transformă în prostaglandine (PG). Mucoasa gastro-intestinală este bogată în PG. În stomacul omului produsul principal al ac. arahidonic este PGE_2, la șobolan prostaciclina (PGI_2). Prostaglandinele inhibă atît secreția de HCl cît și de gastrină, dar stimulează secreția de mucus și lichid extraparietal, bogat în bicarbonat. Astfel au efect *ulceroprotector*. Nu se cunoaște încă exact rolul lor fiziologic. Fiind produse de mucoasa gastrică ar putea interveni fiziologic în calitate de inhibitor. Inhibarea secreției de PG din stomac de către unele substanțe (cortizol exogen, aspirină) le-ar explica efectul ulcerogen.

Autoreglarea secreției acide a stomacului. Dacă aciditatea conținutului gastric crește peste o anumită valoare (sub un pH critic de 1,5), secreția gastrică este inhibată, printr-un mecanism de *feedback* negativ. În acest mecanism, un rol important îl are tot regiunea antro-pilorică. Acidifierea antrală inhibă și secreția acidă și cea de gastrină (fig. 4.81). Prin acest mecanism autoreglator este împiedicată o creștere prea mare a acidității, ce are un efect eroziv asupra mucoasei gastrice.

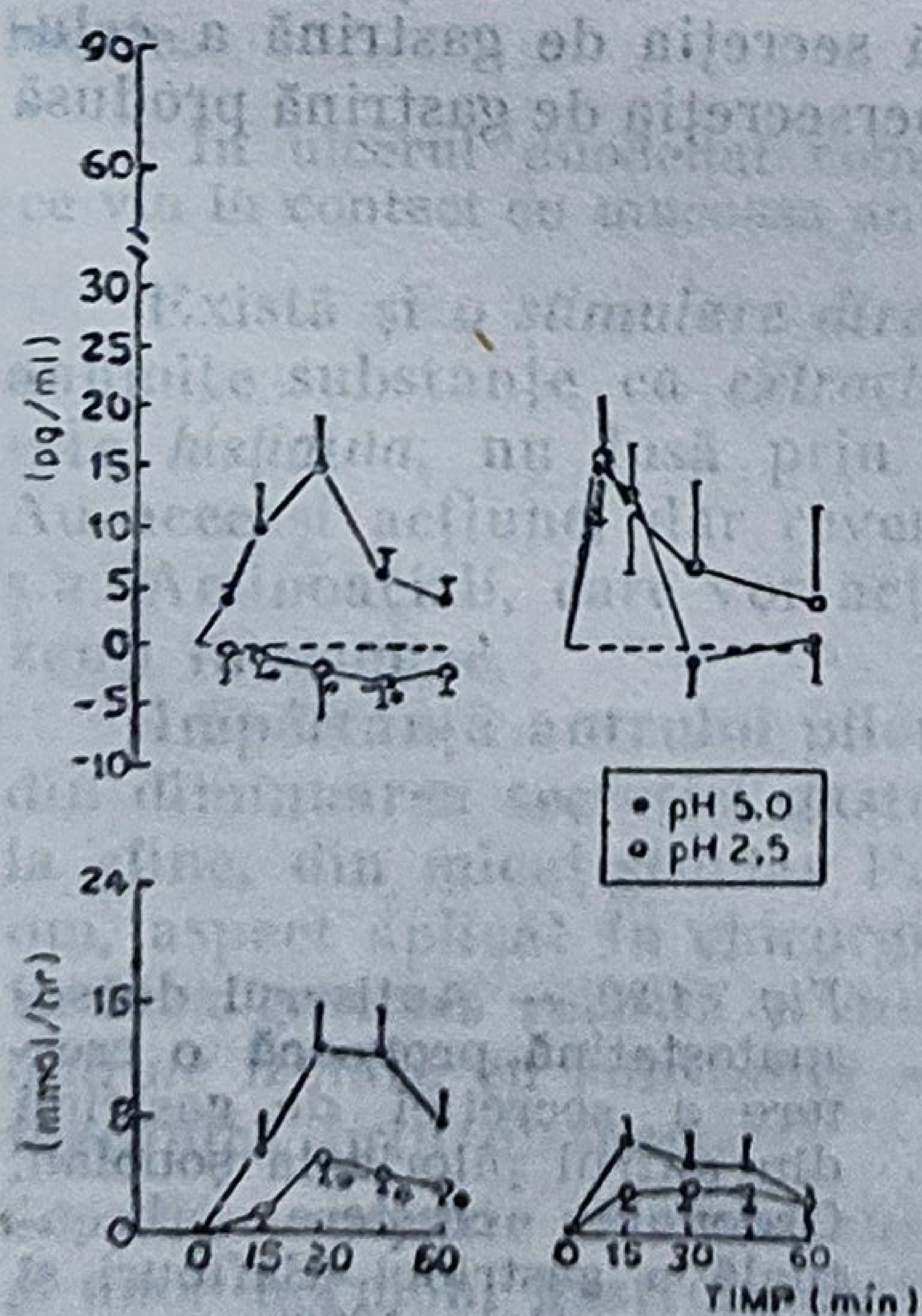


Fig. 4.81 — Efectul de inhibiție al acidifierii intragastrice pe concentrația gastrinei din plasmă (sus) și pe aciditate (jos), după prînz fictiv (stînga) și distensie gastrică (Feldman și colab., 1981, parțial).

Faza intestinală

Faza intestinală a s.g. este produsă de prezența chimului în intestin. Substanțele stimulatoare și inhibitoare pe care le conține acționează prin intermediul unor hormoni secretați de celulele endocrine dispersate în mucoasa intestinală.

Hormoni excitatori sînt *gastrina* duodenală și *enterooxintina.* Gastrina duodenală este secretată de celulele G din mucoasă, reprezentînd cca 10% din cea totală. Gastrina duodenală este stimulată de aceleași substanțe ca cea antrală (peptone, aminoacizi ș.a.). Ea poate fi stimulată de asemenea și prin distensie, ca și, poate, printr-un reflex local.

În jejun și ileon cantitățile de gastrină sînt minime. În schimb, se secretă un alt hormon stimulator *enterooxintina* (Grossman, 1974), tot sub acțiunea peptonelor și a aminoacizilor. Formula ei chimică este necunoscută. Sursa principală este jejunul.

Secreția gastrică poate fi stimulată din intestin și de aminoacizii absorbiți, care acționează prin sînge direct pe celula parietală.

Hormonii inhibitori ai s.g. sînt secretați prin contactul mucoasei intestinale cu HCl, lipide și glucide. Acțiunea gastroinhibitoare a lipidelor în intestin (fig. 4.82) a fost atribuită inițial unui singur hormon, denumit *enterogastronă* (Feng, Hou și Lim, 1929). Ulterior s-a constatat că există mai mulți asemenea hormoni inhibitori sau halone (de la halae, gr = inhib). Astăzi termenul de enterogastrone este utilizat cîteodată ca denumire generică pentru toți hormonii intestinali gastroinhibitori, cîteodată exclusiv pentru cei stimulați de lipide. „Enterogastrona" ca atare nu există.

Cei mai importanți hormoni gastroinhibitori sînt *secretina, colecistokinina* în anumite circumstanțe, poate *bulbogastrona* sau *somatostatina, polipeptidul intestinal gastroinhibitor, polipeptidul intestinal vasoactiv,* denumit astfel din cauza acțiunii lui pe vase, descoperită inițial.

Secretina are rol principal de stimulare a secreției hidrelatice (de apă și bicarbonat) a pancreasului. Inhibă secreția gastrică (fig. 4.83). Stimulatorul principal al secretinei este HCl, dar este secretată și sub acțiunea acizilor grași și a unor aminoacizi.

Provine din celulele S din mucoasa duodenală și jejunală. Normal sursa principală este duodenul, dar cînd aciditatea crește la secreția ei contribuie și jejunul, în funcție de lungimea pe care este acidifiat.

În sindromul Zollinger-Ellison (SZE) secretina stimulează și nu inhibă secreția gastrică, aspect ce poate fi valorificat pentru diagnostic.

Colecistokinina este secretată de celule endocrine din mucoasa duodenală sub acțiunea acizilor grași, a peptoanelor și a unor aminoacizi. S-a dovedit a fi identică cu pancreozimina. Este un polipeptid ce conține secvențe de reziduuri asemănătoare cu gastrina.

Rolurile ei principale sînt de a produce contracția veziculei biliare și de a stimula secreția ecbolică (de enzime) a pancreasului exocrin. Ea este și un inhibitor al secreției gastrice produsă de gastrină (fig. 4.84), prin secvența de reziduuri de a.a. comuni cu gastrina, pe care o dislocă de pe receptori.

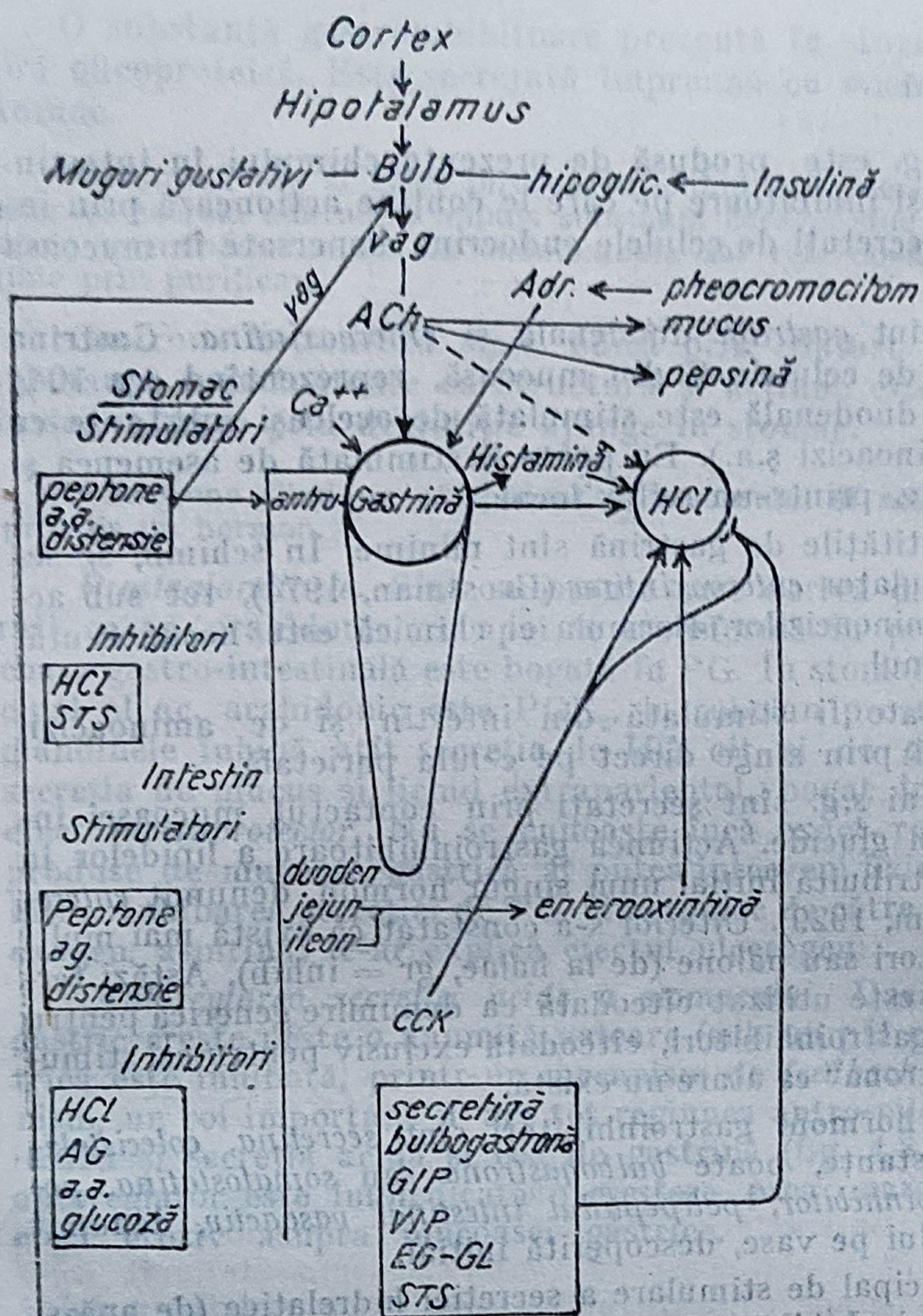


Fig. 4.82 — Mecanisme nervoase și hormonale de reglare a secreției gastrice în faza cefalică, gastrică și intestinală.

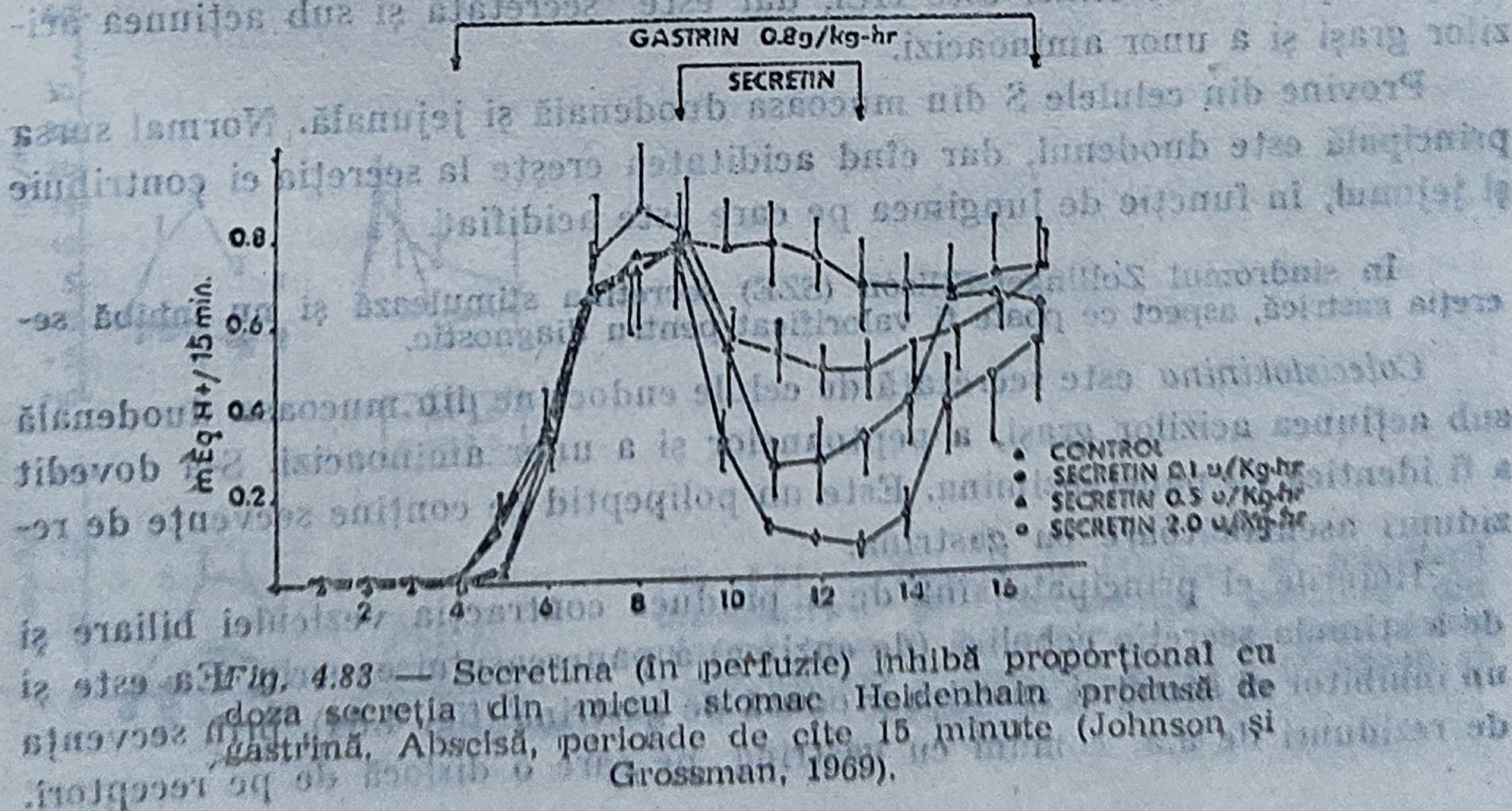
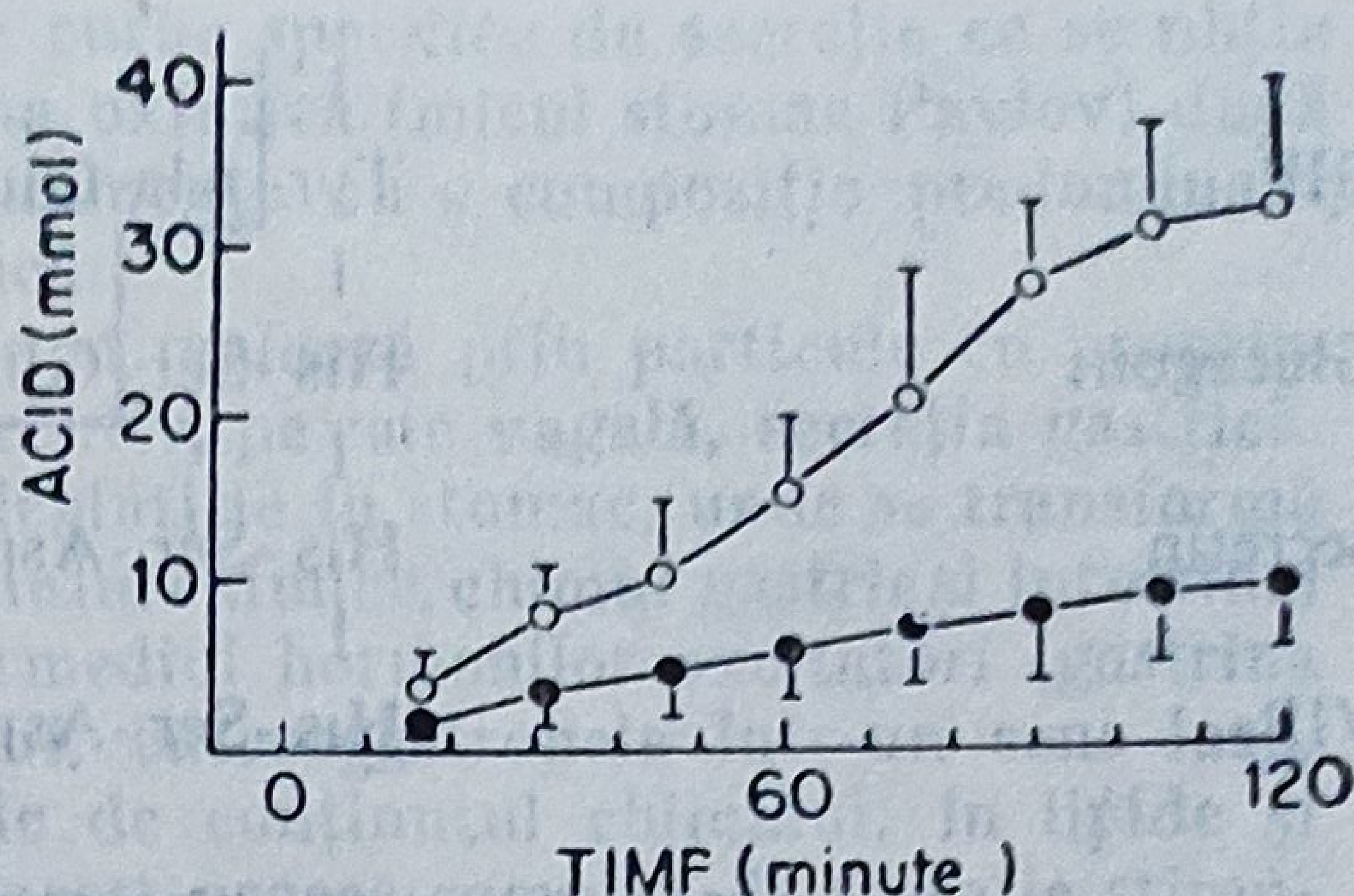


Fig. 4.83 — Secretina (în perfuzie) inhibă proporțional cu doza secreția din micul stomac Heidenhain produsă de gastrină. Abscisă, perioade de cîte 15 minute (Johnson și Grossman, 1969).

Fig. 4.84 — Secreţia produsă de prezenţa unui prînz de carne în stomacul uman este mai mică dacă în jejun este infuzată grăsime (20 g) (●) decît infuzia unei soluţii saline (0) (Feldman şi colab., 1981).



Datorită acestei secvenţe însă CCK stimulează în absenţa hipersecreţiei de gastrină celulele parietale.

Bulbogastrona este un hormon intestinal inhibitor cu structură încă necunoscută, secretat în bulbul duodenal sub influenţa acidităţii. Deoarece sub acelaşi impuls din bulbul duodenal se secretă şi somatostatina, care şi ea are proprietatea de a inhiba secreţia gastrică, se presupune că bulbogastrona este de fapt somatostatina.

Somatostatina (STS) descoperită în hipotalamus are roluri multiple chiar şi în tractul digestiv. Apare, cum s-a văzut, ca hormon paracrin în antrul piloric. Este şi un neuromediator vagal, cu calitate de inhibitor. Este prezentă şi în duoden în celulele D, asemănătoare celor pancreatice. Aceasta este somatostatina care ar putea interveni ca inhibitor hormonal circulant în faza intestinală a secreţiei gastrice.

Polipeptidul intestinal gastroinhibitor (*GIP*) este gastroinhibitor. Este secretat de duoden şi în special de jejun, sub influenţa glucidelor şi lipidelor. Are şi numeroase alte acţiuni.

Polipeptidul intestinal vasoactiv (*VIP*) este un alt hormon gastroinhibitor secretat de jejun, ileon, şi colon. Este stimulat de HCl şi de lipide. Inhibă atît secreţia acidă cît şi pe cea de gastrină. Este probabil secretat de celule endocrine specializate, dar în primul rînd ca neuromediator peptidergic, de neuroni din plexul mienteric şi submucos şi de terminaţiuni vagale. Pentru inhibiţia secreţiei gastrice în faza intestinală ar putea fi important doar cel secretat de celulele endocrine, deoarece astfel acţionează ca hormon, de la distanţă.

Glucagonul şi enteroglucagonul (*EG*) sînt secretaţi de pancreasul endocrin (de celule A) ca şi de celule endocrine dispersate în mucoasa ileală şi din colon, sub acţiunea trigliceridelor şi a glucidelor. Au efect gastroinhibitor, atît pe secreţia de gastrină cît şi pe cea de HCl, ca STS, bulbogastrona, GIP, VIP.

Efectele enteroglucagonului, substanţă înrudită chimic şi cu imunosensibilitate încrucişată cu glucagonul, sînt apreciate după cele ale glucagonului disponibil sub formă sintetică. Pe această bază s-a dedus şi acţiunea gastroinhibitoare a EG.

Glucagonul şi EG au o secvenţă de reziduuri de aminoacizi asemănătoare cu secretina, cu GIP şi VIP, hormoni desemnaţi din această cauză ca făcînd parte din *„familia" secretinei* (fig. 4.85).

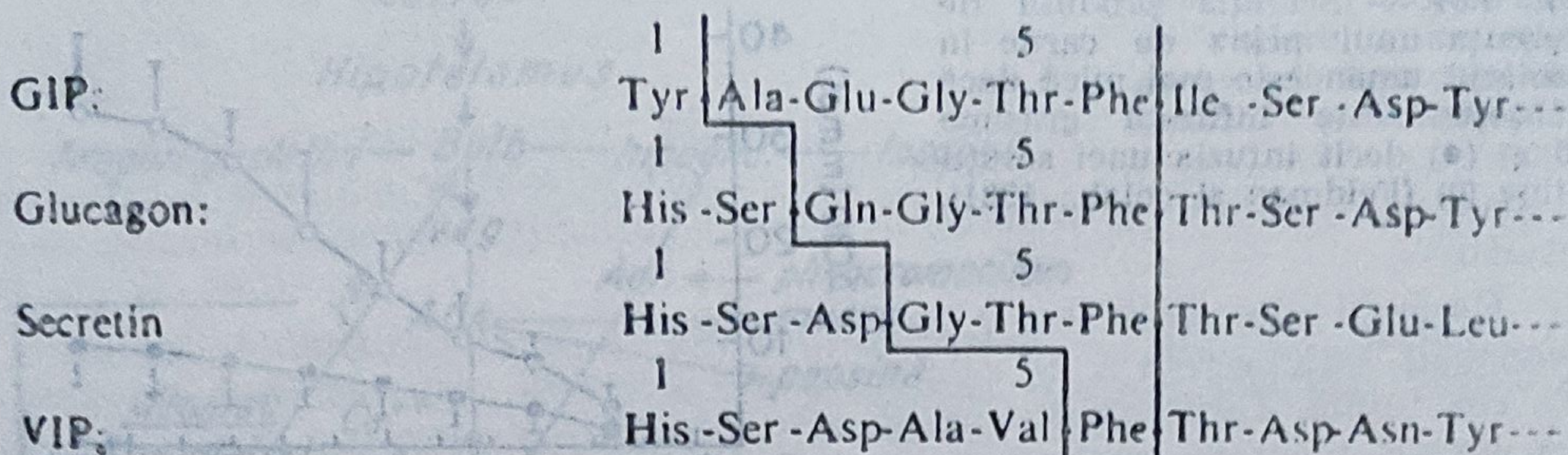


Fig. 4.85 — Secretina și hormonii din familia secretinei.

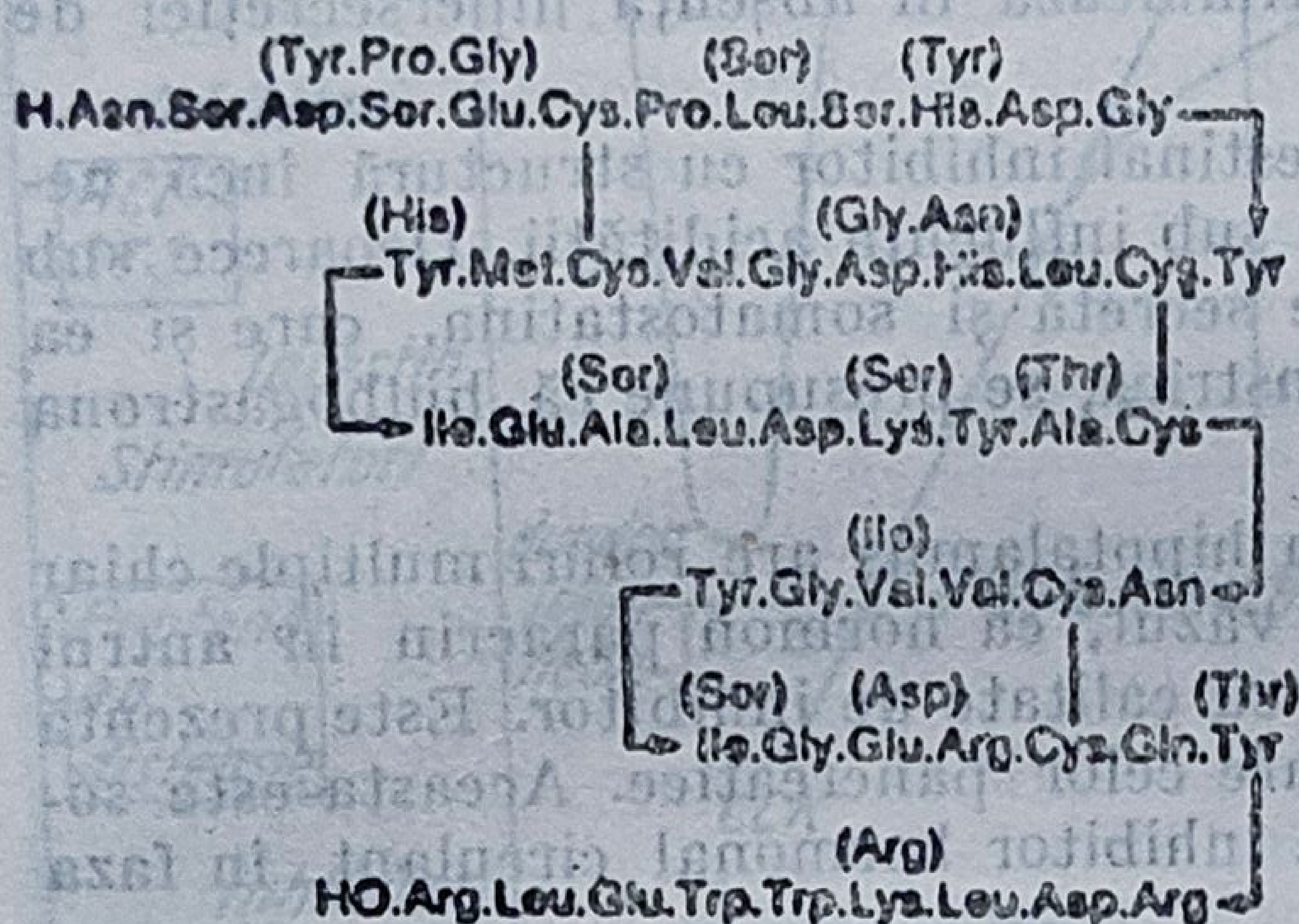


Fig. 4.86 — Urogastrona. În paranteză, alternativele de reziduuri de a.a. din factorul de creștere epidermică (EGF) de șoarece.

În sindromul ZE efectul glucagonului pe secreția gastrică este inversat, ca și al secretinei, devenind stimulator, ceea ce servește de asemenea la diagnostic.

Rezultă că diferite componente ale chimului intestinal stimulează sau inhibă secreția gastrică prin intermediul unor hormoni. Porțiunea proximală a intestinului este mai mult excitatoare, cea distală mai mult inhibitoare.

Urogastrona. Din urină a fost extrasă o substanță gastroinhibitoare (Gray, 1939) denumită urogastronă. Nu are relație cu gastrona și nici cu alte substanțe gastroinhibitoare cunoscute. Are și acțiune mutagenă (Hollenberg, 1977). Este un polipeptid (55 a.a.) (fig. 4.86) înrudit cu factorul de creștere epidermal (EGF), ce de asemenea este și mutagen, ca și cu insulina. În afară de submandibulare este secretată și de glandele Brünner. Urogastrona ar putea fi o formă de eliminare a EGF. *Rolul ei fiziologic în secreția gastrică este neprecizat.*

Secreția gastrică postalimentară

Alimentația stimulează secreția acidă a stomacului prin mecanismele reflexe și umorale care intervin în faza cefalică, gastrică și intestinală. Alimentele provoacă un răspuns gastrosecretor în care cele două mecanisme sînt interesate în mod diferențiat, în funcție de calitatea și cantitatea alimen-

telor. Raportul cantitativ și calitativ între alimente și secreție a fost precizat de Pavlov, care a stabilit la cîine curbe specifice de secreție ce se obțin dintr-o pungă gastrică, izolată din zona oxintică (micul stomac Pavlov) după alimentarea cu carne, pîine și lapte, alimente cu o compoziție predominant proteică, glucidică și respectiv lipidică.

Alimentele masticate și insalivate stimulează prin particule cu proprietăți sapide mugurii gustativi și, consecutiv, pe cale vagală, secreția gastrică. Bolul alimentar este transportat prin deglutiție în stomac, unde se transformă cu ajutorul sucului în chim. Prin calitățile lui chimice, chimul gastric și intestinal stimulează secreția gastrică prin intermediul hormonilor excitatori (gastrina și enterooxintina). Hormonii inhibitori, enterogastronele într-un sens larg, modulează această secreție, în funcție de conținutul chimului, în lipide și glucide, și de gradul acidității lui. În acest proces complex de secreție stimulată pe cale reflexă și umorală, dependent de compoziția alimentelor, intervine și puterea lor de tamponare, care interferează mecansimul de *feedback* antral și duodenal de autocontrol al secreției acide.

Carnea, ca prototip de aliment cu o compoziție cu precădere proteică, este un puternic stimulator reflex, datorită propietăților ei sapide. Este și un stimulator chimic important datorită peptonelor și aminoacizilor ce apar în procesul digestiv. Peptonele sînt cele mai importante stimulatoare ale gastrinei. Prin proprietățile lor de tamponare proteinele scad aciditatea gastrică și, consecutiv, și autoinhibiția antrală și duodenală a secreției acide. Aceste caracteristici determină o secreție gastrică abundentă cu menținerea unui pH gastric mai puțin acid.

Pîinea, ce conține în special glucide (amidon), este un stimulator reflex puternic. Stimulează mai puțin secreția de gastrină. Astfel se explică cantitatea inițială mai mare a secreției și durata ei mai limitată, cum rezultă din profilul secreției recoltată de micul stomac Pavlov.

Laptele cu conținut bogat în lipide, este un slab stimulator reflex și umoral. La cantitatea mică de suc contribuie secreția enterogastronelor (GIP, VIP) secretate sub influența lipidelor.

Pepsina se secretă în concentrație mare după ingestia de pîine. Sucul produs de carne are o concentrație de pepsină mai mică, cea mai mică fiind în cel secretat după lapte (fig. 4.87).

Cantitatea de secreție poate fi etalonată în funcție de cantitatea de alimente și de caloriile pe care le conțin.

Curbe de secreție au fost stabilite pentru o mare varietate de alimente (St. Hilaire, 1960), aspect important pentru dietetică.

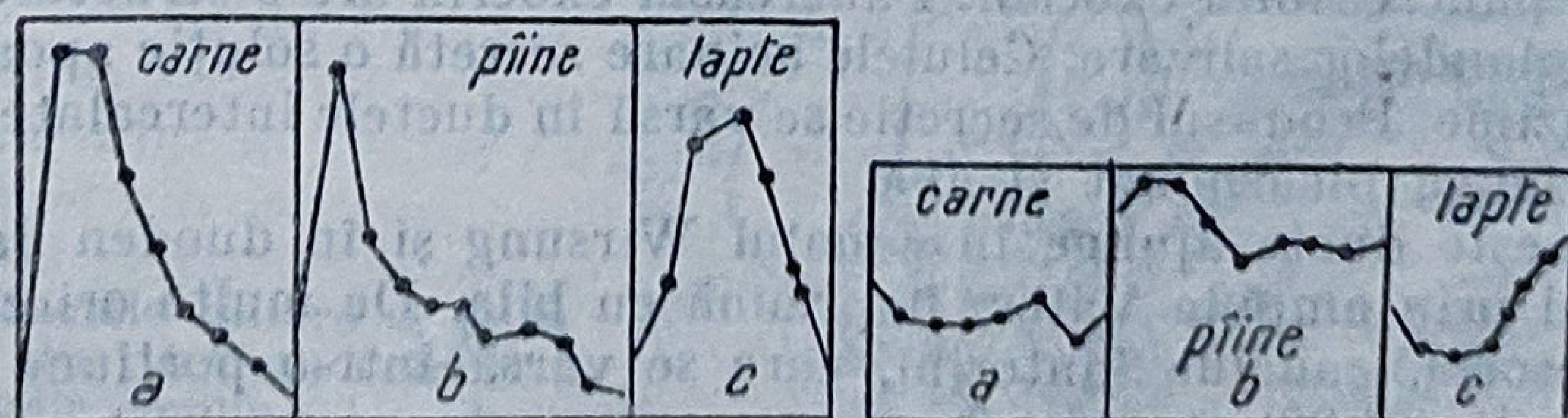


Fig. 4.87 — Curba de secreție acidă (stînga) și concentrația de pepsină (dreapta) la cîini cu msP după ingestie de carne, pîine și lapte, alimente cu conținut predominant de proteine, glucide și respectiv lipide (Valter).

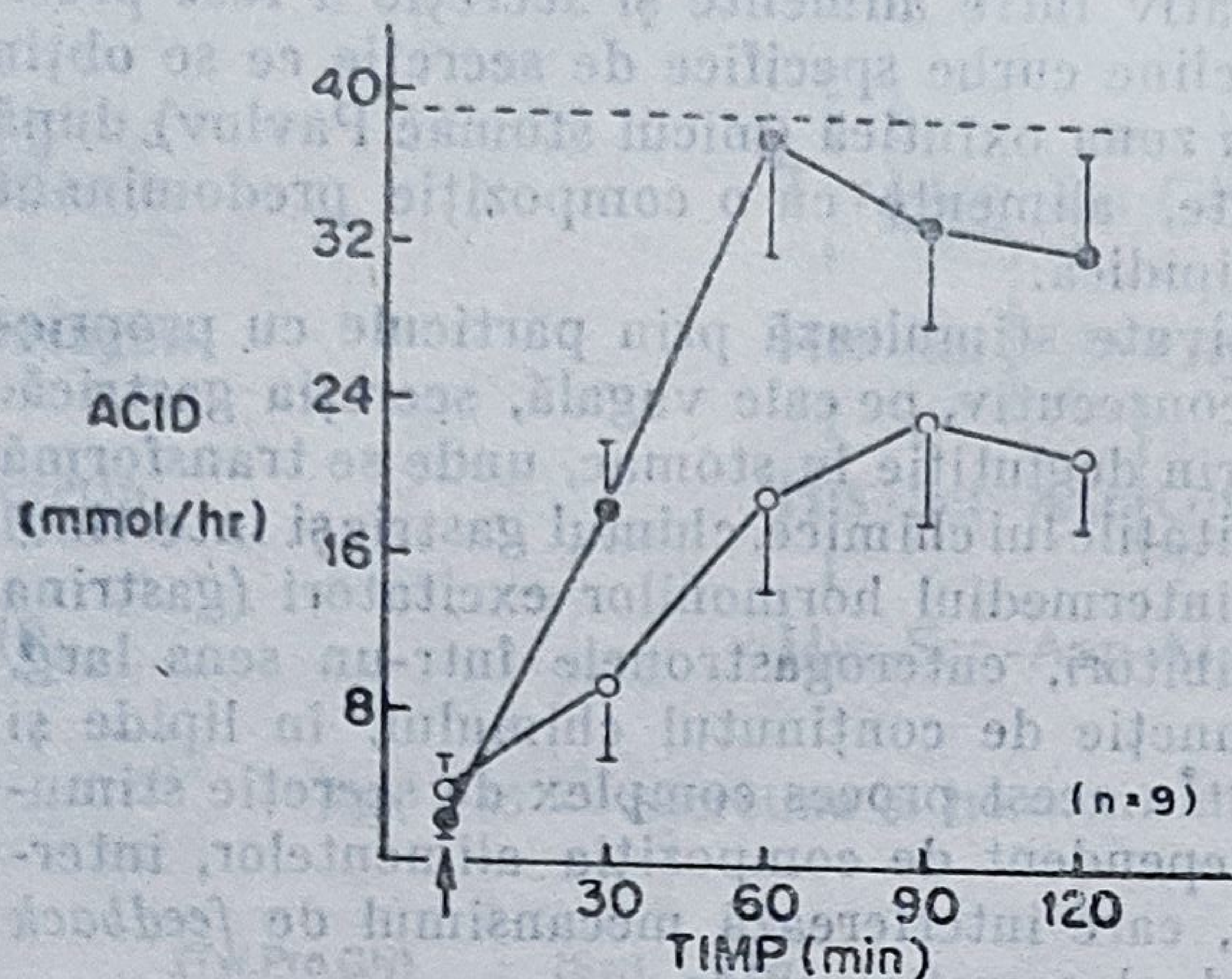


Fig. 4.88 — Efectul aditiv pe aciditate al prînzului fictiv (PF) și a introducerii de alimente direct în stomac.

Cele trei faze ale secreției, cefalică, gastrică și intestinală se suprapun. Stimularea cefalică, chiar scurtă, este urmată de o secreție gastrică ce durează mai mult de o oră. Stimularea cefalică durează însă practic în tot timpul alimentării (mesei). Pe de altă parte, secreția din faza gastrică, ce are o componentă reflexă și una umorală, are o perioadă latentă scurtă. La reglarea secreției gastrice contribuie astfel de la început atît stimularea cefalică cît și cea gastrică.

Acest aspect rezultă și din investigațiile pe om. Răspunsul gastrosecretor obținut prin plasarea directă a alimentelor în stomac, ce acționează prin distensie, reflex, și chimic, și stimularea concomitentă cu un prînz fictiv (masticare + eliminarea alimentelor neingurgitate) produc o secreție gastrică cu caracter maximal (Feldman și colab., 1981) (fig. 4.88). Faza intestinală se interferează cu cea cefalică și gastrică și are un efect stimulator prin gastrină și enterooxintină și inhibitor prin enterogastrone.

Alimentarea este urmată de hipergastrinemie. La ea contribuie gastrina antrală eliberată pe cale reflexă și chimică, și cea duodenală. În ulcerul duodenal reacția hipergastrinemică este mai mare.

DIGESTIA CHIMICĂ ÎN INTESTIN

SUCUL PANCREATIC

La digestia intestinală contribuie sucul pancreatic, bila și sucul intestinal (*succus entericus*), ca și motricitatea intestinului.

Structura pancreasului exocrin. Sucul pancreatic este secretat de celulele acinare ale pancreasului exocrin. Pancreasul exocrin are o structură asemănătoare cu a glandelor salivare. Celulele acinare secretă o soluție apoasă de electroliți și enzime. Produsul de secreție se varsă în ductele intercalate (fig. 4.89), unde se adaugă bicarbonat și apă.

Din aceste ducte ajunge în canalul Wirsung și în duoden la jumătate din oameni prin ampula Vater, împreună cu bila. De multe ori există și un canal accesoriu, canalul Santorini, care se varsă într-o porțiune superioară învecinată (fig. 4.90).

Vascularizația. Pancreasul endo- și exocrin este irigat de ramuri din artera celiacă și mezenterică inferioară, efluentul venos fiind preluat de vena portă. Fluxul sanguin aferent este în contracurent cu ductele secretorii. Pancreasul exocrin este irigat atît de sînge, care trece prin capilarele din insulele

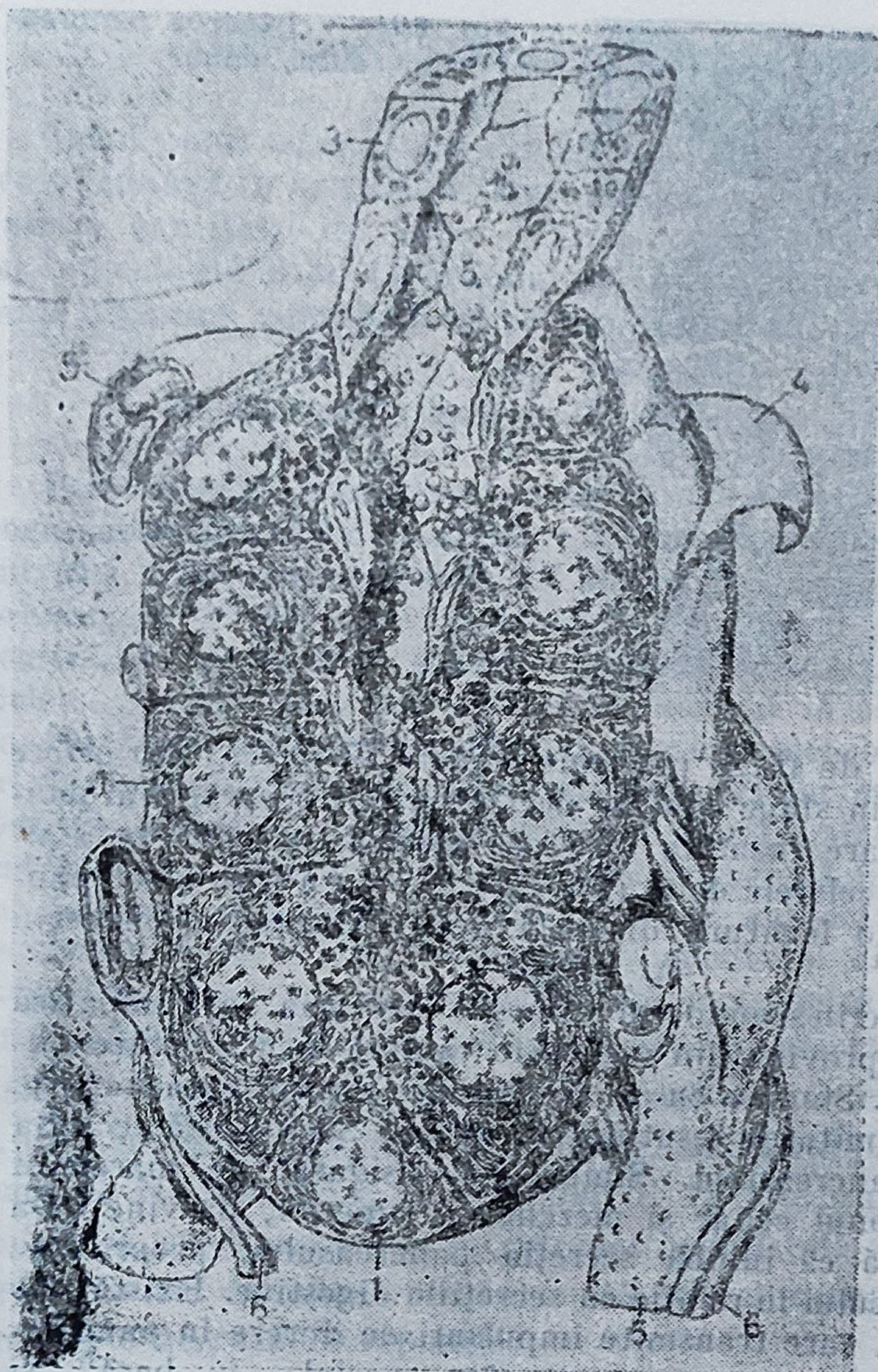


Fig. 4.89 — Acin pancreatic. 1 — celulă acinară, bogată în reticul endoplasmatic cu ribozomi și granulații de zimogen la polul apical ; 2 — celule centroacinare ; 3 — celulă cu duct intercalat ; 4 — membrană bazală ; 5 — capilare sanguine ; 6 — fibre nervoase (x 3000) (Schulz, 1981).

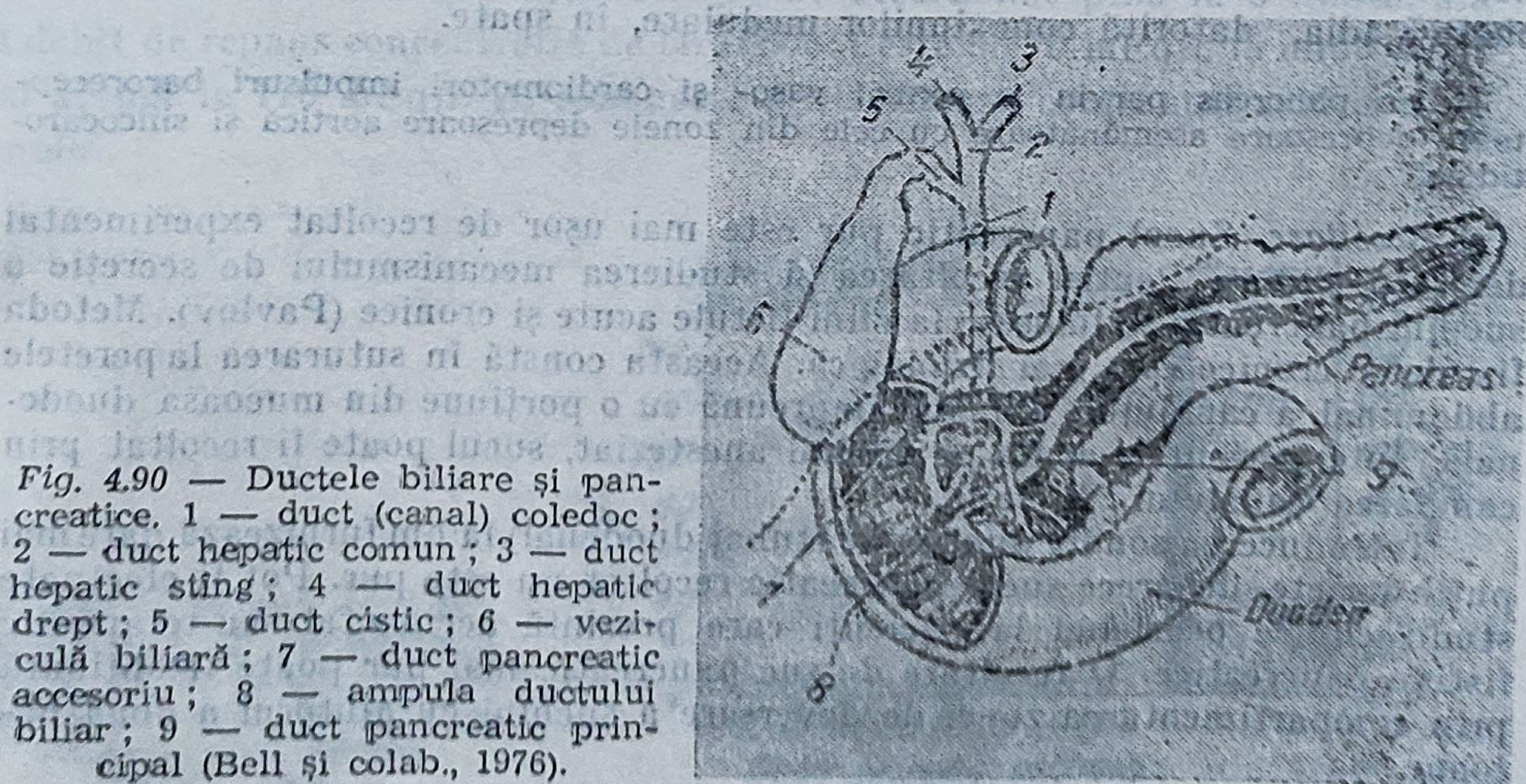


Fig. 4.90 — Ductele biliare și pancreatice. 1 — duct (canal) coledoc ; 2 — duct hepatic comun ; 3 — duct hepatic stîng ; 4 — duct hepatic drept ; 5 — duct cistic ; 6 — veziculă biliară ; 7 — duct pancreatic accesoriu ; 8 — ampula ductului biliar ; 9 — duct pancreatic principal (Bell și colab., 1976).

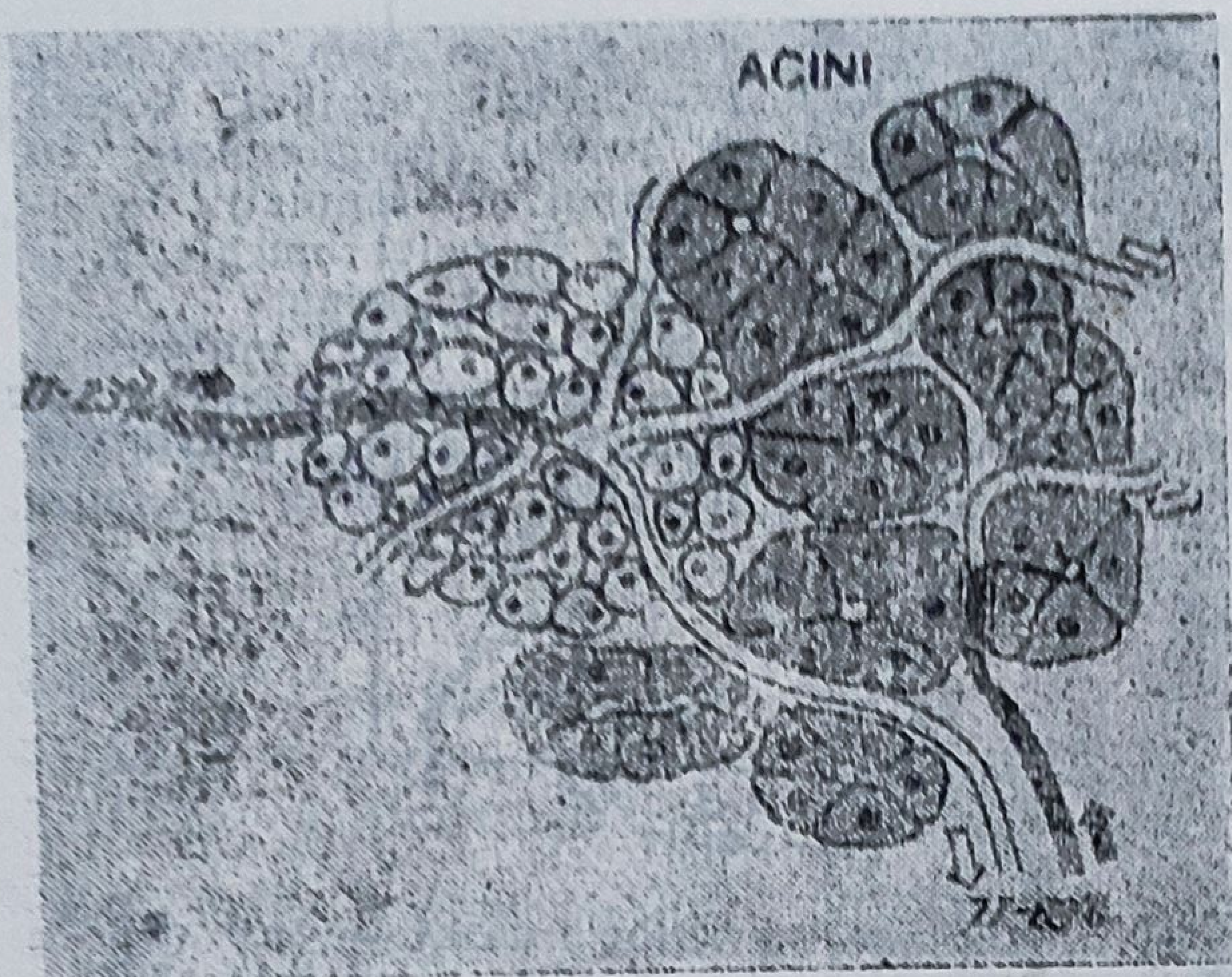


Fig. 4.91 — Irigarea pancreasului, acinar.

Langerhans (11—23%), cît și de sînge provenit direct (77—89%) din artere aferente (fig. 4.91). O parte din sînge conține deci produși de secreție ai pancreasului endocrin, printre care insulina cu efect asupra secreției de amilază, și gastrina, secretată de celulele delta (D), care are și un slab efect pancreatosecretor. Există astfel o legătură umorală de la pancreasul endocrin la cel exocrin.

Inervația. Pancreasul exocrin și endocrin primește inervația parasimpatică și simpatică. Parasimpaticul provine din vag, prin ramuri în majoritate extragastrice, și ramuri gastrice. Sinapsa cu cel de al doilea neuron parasimpatic periferic este realizată în intimitatea țesutului glandular. Stimulează secreția exocrină și endocrină a pancreasului. Simpaticul, asigurat de marele și micul splanhnic prin ganglionul celiac și mezenteric superior, parvine de-a lungul vaselor. Se consideră că inhibă secreția pancreasului, proprietate atribuită în general simpaticului în relație cu secrețiile digestive. Există și o inervație senzorială aferentă, care transmite impulsuri de durere în pancreatite și carcinoame. Această durere are un caracter special, „în bară", și poate iradia, datorită conexiunilor medulare, în spate.

Din pancreas parvin la centrii vaso- și cardiomotori impulsuri baroreceptoare depresoare asemănătoare cu cele din zonele depresoare aortică și sincocarotidiană.

Recoltare. Sucul pancreatic pur este mai ușor de recoltat experimental decît în clinică. Pentru recoltarea și studierea mecanismului de secreție a sucului pancreatic se folosesc la cîini fistule acute și cronice (Pavlov). Metoda fistulelor cronice este mai fiziologică. Aceasta constă în suturarea la peretele abdominal a canalului Wirsung împreună cu o porțiune din mucoasa duodenală. În experiențele acute pe animal anesteziat, sucul poate fi recoltat prin canularea canalului Wirsung.

Introducerea sondei duodenale (tubaj duodenal) la om furnizează date mai puțin exacte, deoarece sucul pancreatic recoltat nu este pur. Pot fi efectuate studii clinice ocazional la pacienți care prezintă accidental sau terapeutic fistule pancreatice. O recoltare de suc pancreatic mai pur poate fi obținută prin compartimentarea zonei de deversare a sucului cu ajutorul a două baloane.

COMPOZIȚIA SUCULUI PANCREATIC

Sucul pancreatic este un lichid limpede, uneori cu un conținut de mucus care se adaugă în canalele excretoare, cu un pH în jur de 8. La om se elimină zilnic o cantitate de 200—800 ml. Conține substanțe anorganice, cea mai importantă fiind bicarbonatul, care îi conferă caracterul alcalin, și substanțe organice, componentul cel mai important fiind enzimele.

Componentele anorganice

Bicarbonatul este secretat în ductele pancreatice intercalate printr-un proces activ (însoțit de o creștere a consumului de oxigen), ce realizează concentrația mare, caracteristică. El antrenează osmotic și apa de-a lungul celor aproximativ 10 cm cît reprezintă la om ductul pancreatic. Transportul de bicarbonat este realizat printr-o pompă, situată în membrana apicală a celulelor epiteliale, care introduce concomitent în celulă ioni de clor. Eliberarea clorului este invers proporțională cu a bicarbonatului (fig. 4.92). Suma lor rămîne constantă. Bicarbonatul intracelular este furnizat de acidul carbonic ce eliberează și ioni de hidrogen. Aceștia sînt preluați de plasmă, ce se acidifică în proporție cu bicarbonatul transferat în ductele pancreatice. Acidul carbonic este sintetizat sub influența anhidrazei carbonice din bioxidul de carbon rezultat din metabolismul celular și din cel difuzat din plasmă. Bicarbonatul din suc crește în alcaloza metabolică și scade în acidoză, oglindind astfel pH-ul sîngelui. pH-ul sanguin se reflectă deci în cel al sucului pancreatic. Acetazolamida, inhibitor al anhidrazei carbonice, inhibă, dar slab la acest nivel, sinteza de acid carbonic. În ductul pancreatic apare o cantitate mare de Na transferat în schimbul K cu ajutorul ATP-azei Na/K.

Dacă sucul pancreatic este drenat prin fistulă, se pierde o cantitate mare de bicarbonat de sodiu, care, înlocuită prin alimentare sau prin perfuzie, poate preveni o acidoză metabolică.

Debitul sucului crește concentrația de bicarbonat pînă la o limită. La un debit de repaus concentrația de bicarbonat este de 70 mEq/l, la unul maximal ajunge la 110 mEq/l. Bicarbonatul neutralizează conținutul acid al duodenului.

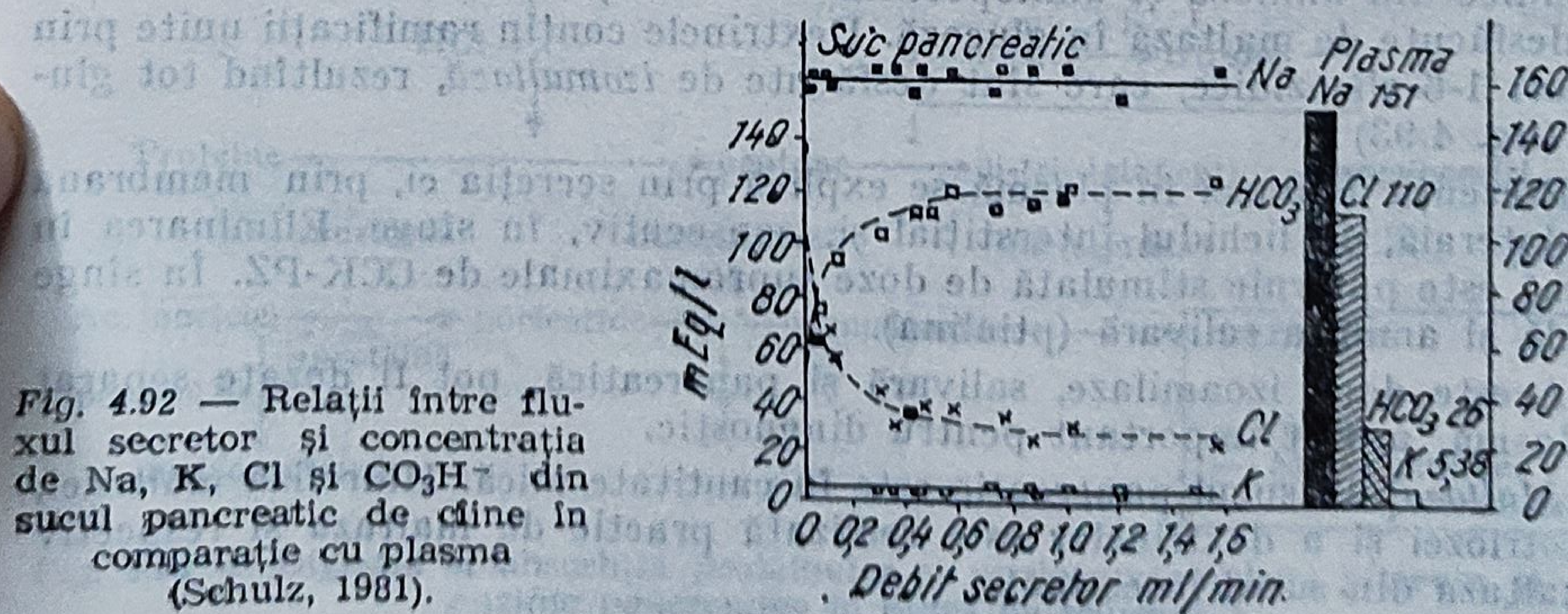


Fig. 4.92 — **Relații între fluxul secretor și concentrația de Na, K, Cl și CO_3H^- din sucul pancreatic de cîine în comparație cu plasma (Schulz, 1981).**

Sodiul și potasiul se elimină prin sucul pancreatic într-o concentrație asemănătoare cu a plasmei și se păstrează constantă. Secreția acinară este izolată, cea finală este hipertonă.

Enzimele

În sucul pancreatic de cîine, în 24 de ore se elimină 10 g proteine, constituind 1—10% din compoziția lui. Cele mai importante componente ale sucului pancreatic sînt enzimele. Acestea acționează asupra celor trei principii alimentare și se împart în consecință în amilolitice (alfa-amilaza și maltaza), lipolitice (lipaza ș.a.) și proteolitice (tripsina, chimiotripsina, carboxipeptidaza ș.a.). Sucul pancreatic conține în cantități mici oligopeptidaze și nuclează. O renină, care este probabil chimiotripsina, coagulează laptele.

Enzimele sînt sintetizate în celulele acinare, în ribozomii din reticulul endoplasmatic. Se acumulează în cisterne și apoi sînt încorporate în aparatul Golgi, unde sînt încorporate ca granulații (vezi fig. 4.89). Acestea ajung la polul apical al celulei, unde fuzionează cu membrana și produsul este eliminat prin exocitoză în lumenul acinar și apoi în ductele pancreatice. În decursul activității, granulațiile de zimogen diminuează. Dacă stimularea este puternică și prelungită, enzimele se elimină fără să se mai acumuleze granulații.

Secreția enzimelor este stimulată de acetilcolină, mediator al stimulării vagale, și de CCK. Acetilcolina stimulează receptorii membranei reprezentați de guanilatciclază care generează în citoplasmă GMPc (guanidinmonofosfat) cu calitate de al doilea mesager. Acesta determină modificări enzimatice prin care în cele din urmă aminoacizii corespunzători sînt înglobați cu ajutorul ARN-ului mesager și de transfer în structura produsului enzimatic de secreție.

Enzimele amilolitice. Sucul pancreatic conține o alfa-amilază mai puternică decît cea salivară deoarece digeră și amidonul crud, pe care îl transformă în maltoză, maltotrioză și dextrine, ca și amilaza salivară.

Acțiunea alfa-amilazei pancreatice, ca și o celei salivare necesită prezența ionilor de clor, pH-ul optim de acțiune este între 6,7—7. Este secretată în formă activă. Se dozează curent în ser și în urină, avînd o concentrație normală de 7—32 și respectiv 8—64 unități Wohlgemuth.

Este o endoamilază desfăcînd, ca și amilaza salivară, legăturile 1—4 glicozidice din amiloză și amilopectină. Maltoza și maltotrioza care rezultă sînt desfăcute de maltază în glucoză. Dextrinele conțin ramificații unite prin legături 1-6-glicozidice, care sînt desfăcute de *izomaltază*, rezultînd tot glucoză (fig. 4.93)

Prezența amilazei în plasmă se explică prin secreția ei, prin membrana bazo-laterală, în lichidul interstițial și, consecutiv, în sînge. Eliminarea în plasmă este puternic stimulată de doze supramaximale de CCK-PZ. În sînge circulă și amilaza salivară (ptialina).

Aceste două izoamilaze, salivară și pancreatică, pot fi dozate separat în plasmă, aspect important pentru diagnostic.

Maltaza din sucul pancreatic este în cantitate mică. Hidroliza maltozei, maltotriozei și a dextrinelor este realizată practic de maltaza și respectiv izomaltaza din sucul intestinal.

Sodiul şi potasiul se elimină prin sucul pancreatic într-o concentraţie asemănătoare cu a plasmei şi se păstrează constantă. Secreţia acinară este izolată, cea finală este hipertonă.

Enzimele

În sucul pancreatic de cîine, în 24 de ore se elimină 10 g proteine, constituind 1—10% din compoziţia lui. Cele mai importante componente ale sucului pancreatic sînt enzimele. Acestea acţionează asupra celor trei principii alimentare şi se împart în consecinţă în amilolitice (alfa-amilaza şi maltaza), lipolitice (lipaza ş.a.) şi proteolitice (tripsina, chimiotripsina, carboxipeptidaza ş.a.). Sucul pancreatic conţine în cantităţi mici oligopeptidaze şi nuclează. O renină, care este probabil chimiotripsina, coagulează laptele.

Enzimele sînt sintetizate în celulele acinare, în ribozomii din reticulul endoplasmatic. Se acumulează în cisterne şi apoi sînt încorporate în aparatul Golgi, unde sînt încorporate ca granulaţii (vezi fig. 4.89). Acestea ajung la polul apical al celulei, unde fuzionează cu membrana şi produsul este eliminat prin exocitoză în lumenul acinar şi apoi în ductele pancreatice. În decursul activităţii, granulaţiile de zimogen diminuează. Dacă stimularea este puternică şi prelungită, enzimele se elimină fără să se mai acumuleze granulaţii.

Secreţia enzimelor este stimulată de acetilcolină, mediator al stimulării vagale, şi de CCK. Acetilcolina stimulează receptorii membranei reprezentaţi de guanilatciclază care generează în citoplasmă GMPc (guanidinmonofosfat) cu calitate de al doilea mesager. Acesta determină modificări enzimatice prin care în cele din urmă aminoacizii corespunzători sînt înglobaţi cu ajutorul ARN-ului mesager şi de transfer în structura produsului enzimatic de secreţie.

Enzimele amilolitice. Sucul pancreatic conţine o alfa-amilază mai puternică decît cea salivară deoarece digeră şi amidonul crud, pe care îl transformă în maltoză, maltotrioză şi dextrine, ca şi amilaza salivară.

Acţiunea alfa-amilazei pancreatice, ca şi o celei salivare necesită prezenţa ionilor de clor, pH-ul optim de acţiune este între 6,7—7. Este secretată în formă activă. Se dozează curent în ser şi în urină, avînd o concentraţie normală de 7—32 şi respectiv 8—64 unităţi Wohlgemuth.

Este o endoamilază desfăcînd, ca şi amilaza salivară, legăturile 1—4 glicozidice din amiloză şi amilopectină. Maltoza şi maltotrioza care rezultă sînt desfăcute de maltază în glucoză. Dextrinele conţin ramificaţii unite prin legături 1-6-glicozidice, care sînt desfăcute de *izomaltază*, rezultînd tot glucoză (fig. 4.93)

Prezenţa amilazei în plasmă se explică prin secreţia ei, prin membrana bazo-laterală, în lichidul interstiţial şi, consecutiv, în sînge. Eliminarea în plasmă este puternic stimulată de doze supramaximale de CCK-PZ. În sînge circulă şi amilaza salivară (ptialina).

Aceste două izoamilaze, salivară şi pancreatică, pot fi dozate separat în plasmă, aspect important pentru diagnostic.

Maltaza din sucul pancreatic este în cantitate mică. Hidroliza maltozei, maltotriozei şi a dextrinelor este realizată practic de maltaza şi respectiv izomaltaza din sucul intestinal.

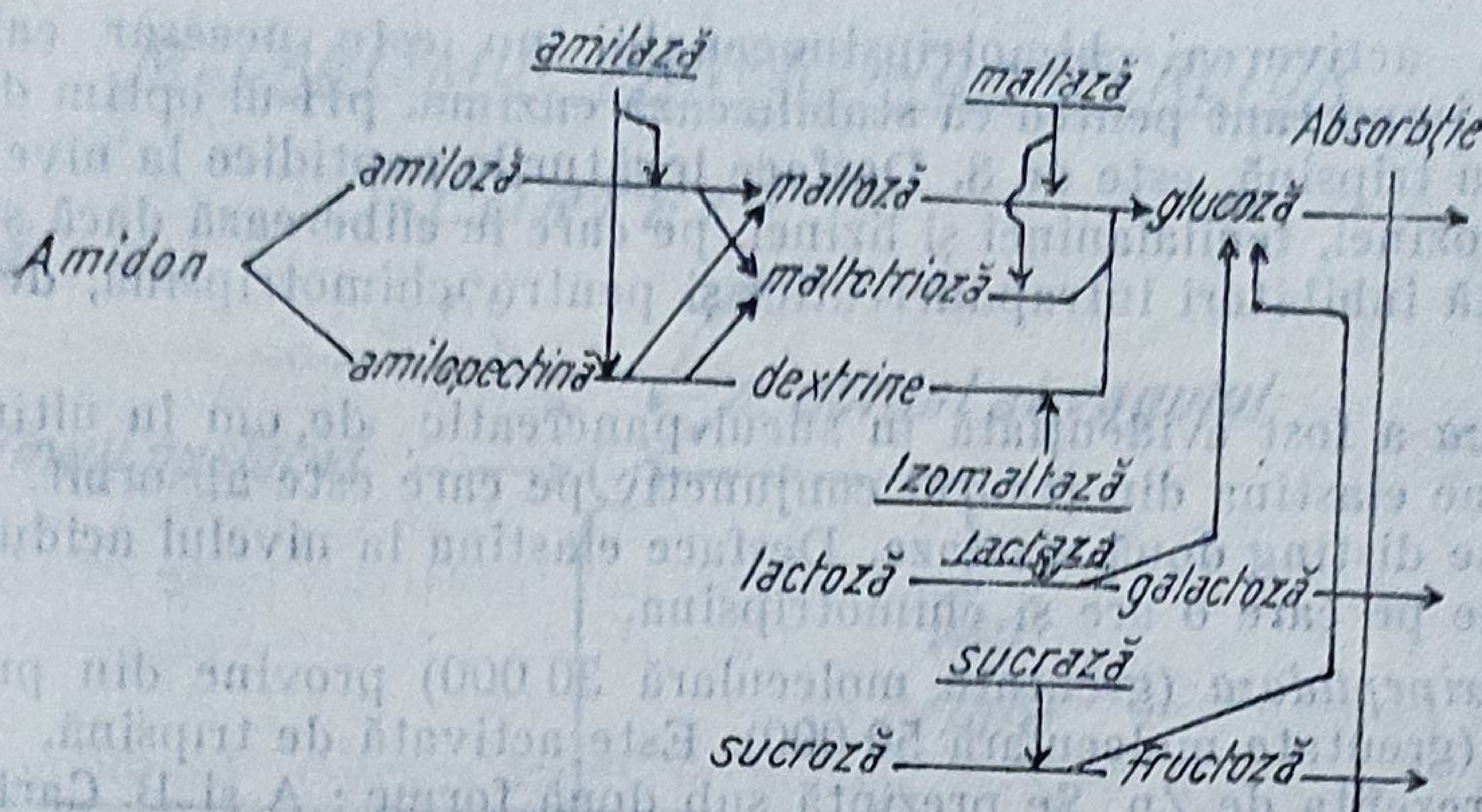


Fig. 4.93 — Digestia și absorbția hidraților de carbon.

Enzimele proteolitice (proteazele). Sînt diversificate. Ele reprezintă la om 20% din proteinele sucului pancreatic. Există endo- și exopeptidaze.

Endopeptidazele sînt tripsina, chimotripsina și elastaza.

Exopeptidaze sînt carboxipeptidaza, leucinaminopeptidaza ș.a.

Tripsina este secretată ca tripsinogen, activat în duoden de enterokinază (Șepovalnikov), enzimă secretată de mucoasa duodenală. Se activează și autocatalitic. În activare intervin ionii de calciu. Tripsina desface legăturile peptidice ale proteinelor, putînd astfel înlocui pepsina, și ale polipeptidelor (peptonelor). pH-ul optim de acțiune este de 8. Din aceste acțiuni ale tripsinei rezultă di-, tri-, tetra-peptide și unii aminoacizi (fig. 4.94).

Acțiunea tripsinei asupra țesutului pancreatic este împiedicată de inhibitori ce se află în țesutul pancreatic și în suc. Aceștia împiedică astfel autodigestia pancreasului exocrin. Aceasta se poate totuși produce prin obstrucția ductelor pancreatice.

Chimotripsina derivă din chimotripsinogenul (cu greutate moleculară de 25 000) activat de tripsină. Acționează asemănător cu tripsina, coagulînd însă laptele (renina pancreatică). Tripsina coagulează sîngele. Există două forme de chimiotripsină, una fiind mai bine reprezentată (90%).

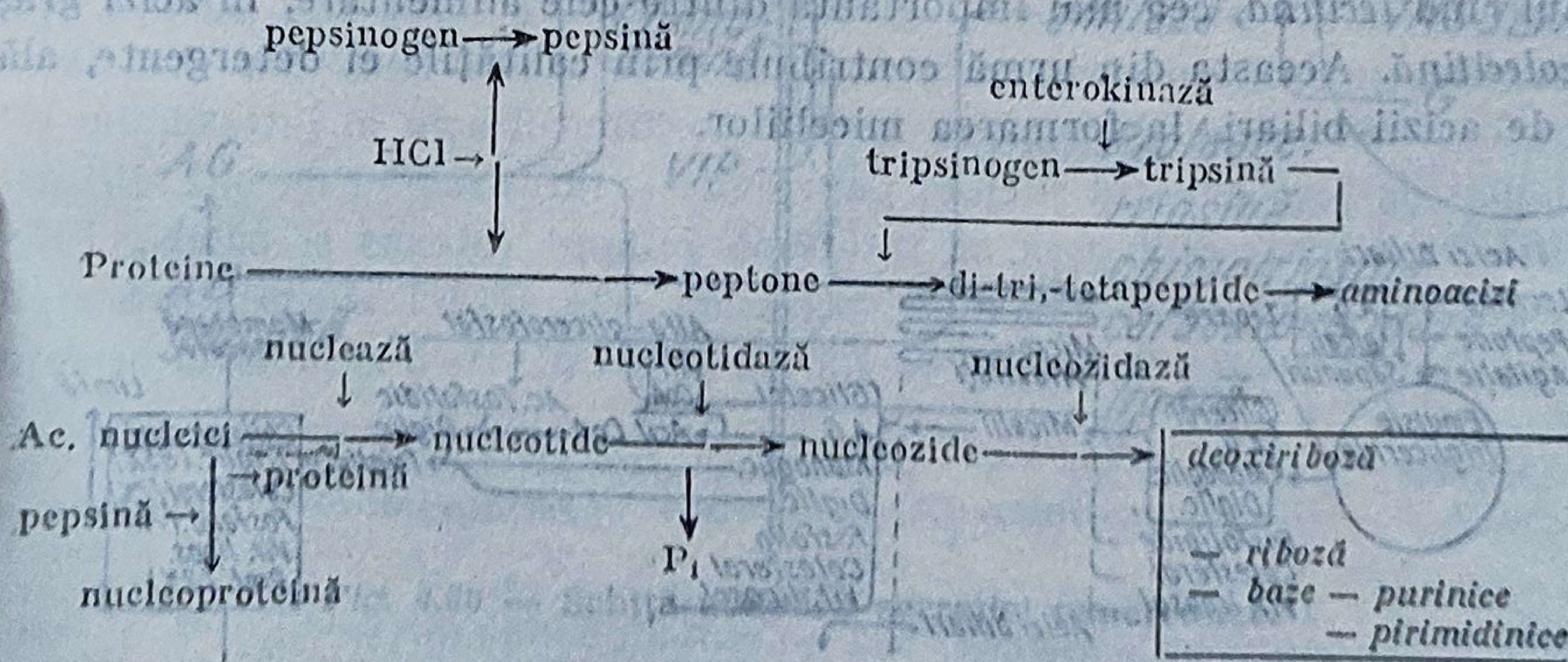


Fig. 4.94 — Digestia și absorbția proteinelor și nucleoproteinelor; intervin și alte enzime pancreatice în afară de tripsină.

Pentru activarea chimotripsinogenului nu este necesar calciul, dar acesta este important pentru că stabilizează enzima. pH-ul optim de acţiune, ca şi pentru tripsină, este de 8. Desface legăturile peptidice la nivelul triptofanului, tirozinei, fenilalaninei şi lizinei, pe care le eliberează dacă sînt terminale. Există inhibitori intrapancreatici şi pentru chimotripsină, de exemplu Künitz.

Elastaza a fost evidenţiată în sucul pancreatic de om în ultimul timp. Descompune elastina din ţesutul conjunctiv pe care este absorbit. Prin electroforeză se disting două elastaze. Desface elastina la nivelul acidului aspartic, acţiune pe care o are şi chimotripsina.

Carboxipeptidaza (greutate moleculară 30 000) provine din procarboxipeptidază (greutate moleculară 50 000). Este activată de tripsină. Activarea necesită prezenţa de Zn. Se prezintă sub două forme : A şi B. Carboxipeptidaza A desface legătura peptidică a proteinelor şi peptidelor la nivelul C terminal al aminoacizilor aromatici, eliberînd fenilalanina şi tirozina. Carboxipeptidaza B desface aminoacizii bazici terminali (arginină, lizină, ornitină).

Leucinaminopeptidaza se află în sucul pancreatic, precum şi în ficat, rinichi, mucoasă intestinală ş.a. Pentru activarea ei este necesar Zn, ce poate fi înlocuit cu Mg. Deaface leucina terminală.

Sucul pancreatic conţine şi *nucleaze, ribonuclează* şi *deoxiribonuclează*, ce sînt mai abundente în sucul intestinal.

Enzimele lipolitice. *Lipaza* din sucul pancreatic desface trigliceridele în acizi graşi (cu predilecţie ac. palmitic, oleic şi stearic), monogliceride şi glicerol. Acţionează prin cooperarea acizilor biliari, la interfaţa apă-lipide. pH-ul optim de acţiune este între 7 şi 9. Activatori ai lipazei sînt Cl, Na şi Ca^{++}. O parte din acizii graşi se combină cu alcalii dînd săpunuri care contribuie la emulsionarea grăsimilor, adică la formarea unor picături fine, fapt ce înlesneşte acţiunea lipazei. O acţiune asemănătoare, dar mai importantă, o au acizii biliari (fig. 4.95).

Există şi o lipază care hidrolizează esteri secundari, ca ai colesterolului şi altor alcooli (pH optim 8). Şi pentru acţiunea ei sînt necesari acizii biliari. O altă lipază hidrolizează esterii hidrosolubili.

Sucul pancreatic conţine şi o *fosfolipază,* care desface fosfolipidele, în primul rînd *lecitina*, cea mai importantă dintre cele alimentare, în acizi graşi şi *lizolecitină*. Aceasta din urmă contribuie prin calităţile ei detergente, alături de acizii biliari, la formarea miceliilor.

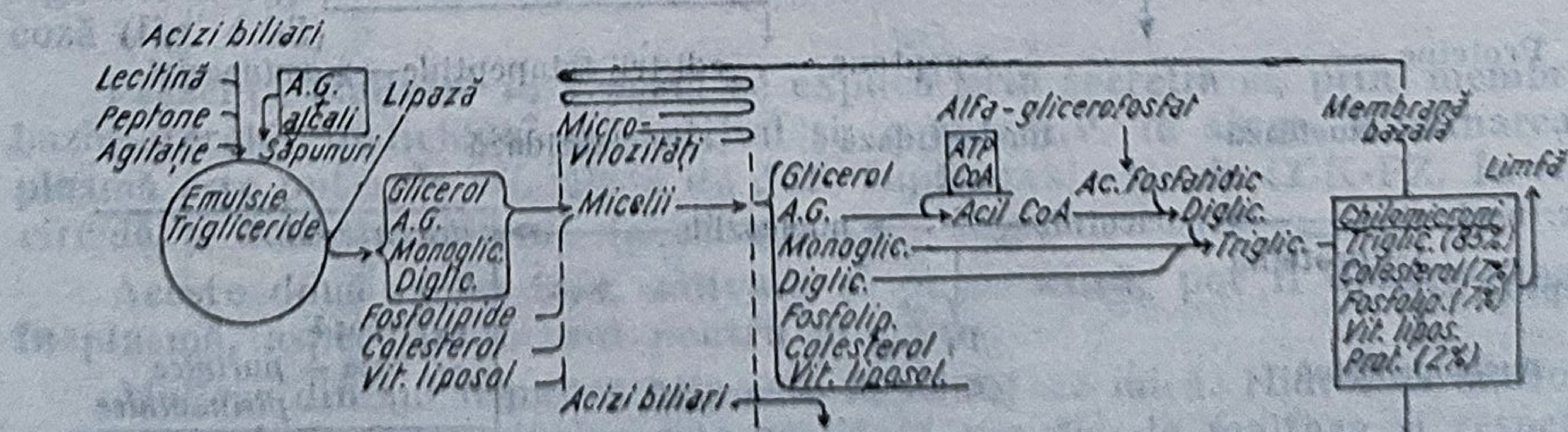


Fig. 4.95 — Digestia şi absorbţia lipidelor.

MECANISMUL PANCREATO-SECRETOR

Faze:
• Cefalică

CORTEX

N.S

M.B

n. dorsal al vagului

Stimuli gustativi

vag

Fibre

gastrice

extragastrice

• Gastrică

distensie → Antrul

antru

peptone s.a.

Ach

HCl

Hist

G

• Intestinală

G (gastrină)

Ach

GMP

Pancreas exocrin

HCl

Secretină

CO_3H^-

apă

Enk

peptone

CCK (?)

Enzime

Pancreas endocrin

a.a.

Chimodenină

amilază

INSULINĂ

G

A.G

AB

glucoză

VIP

Proteaze:

tripsină

chimotripsină

carboxipeptidază

lipază

Fig. 4.96 — Schița activării secreției pancreatice.

Sucul pancreatic are o cale de stimulare reflexă și una umorală, ca și secreția gastrică. Și secreția pancreatică poate fi împărțită după criterii topografice, avînd în vedere nivelul de la care este stimulată, în faze cefalică, gastrică și intestinală (Mayer, 1981) (fig. 4.96).

Faza cefalică are exclusiv o cale reflexă de stimulare. Cîmpul receptor este bucofaringian, comun cu al secreției reflexe salivare și gastrice. Ca și pentru acestea, calea efectoare este vagală. Secreția reflexă dispare după secționare vagală. Centrii secretori vagali pot fi activați și de impulsuri corticale, ca prin reflexe condiționate. Majoritatea fibrelor vagale ce parvin la pancreasul exocrin sînt extragastrice.

Vagul stimulează secreția enzimelor (*efect ecbolic*). Importanța acestui stimul este însă mai mică decît a CCK. Vagotomia reduce conținutul enzimelor din sucul pancreatic. Vagul acționează și pe secreția pancreatică prin acetilcolină (ACh). Pilocarpina are un efect asemănător cu ACh. Atropina inhibă secreția vagală. Terminațiunile nervoase de la nivelul pancreasului exocrin secretă ca mediatori și polipeptidul pancreatic, ce ar fi un reglator important al secreției reflexe (Modlin și colab., 1978), ca și alți neuromediatori. Există și neuroni ce secretă CCK, substanță P și enkefalină, cu roluri încă necunoscute la acest nivel.

Faza gastrică este realizată pe cale reflexă vago-vagală, prin distensia stomacului, și prin intermediul gastrinei. Aceste efecte stimulatoare sînt slabe. Cel al gastrinei se explică prein prezența unor secvențe de reziduuri de a.a. comune cu CCK. Stimulează deci enzimele.

Faza intestinală este cea mai importantă. Mecanismul reflex este puțin important, cel umoral însă este calea majoră de stimulare a s.p. Acesta are loc pe calea unor hormoni intestinali, cei mai importanți fiind secretina și CCK.

Secretina (fig. 4.97). Contribuie la aproximativ 80% din secreția pancreatică. Secretina este eliberată de celulele „S“ din mucoasa duodenală prin contact cu acidul clorhidric, ac. grași, aminoacizi și bilă, prin acidul colic. Și mucoasa jejunală are capacitatea de a elibera secretină, dar contribuția ei scade în sens distal în măsura în care conținutul acid al intestinului este tamponat de bicarbonatul sucului pancreatic și intestinal și de bilă. Printr-o acidifiere excesivă este gata să intervină prompt (Straus și colab., 1978).

Cel mai important stimul al secretinei este acidul clorhidric. Secreția ei este stimulată pînă la un pH de 4,5. Peste un pH de 5 caracterul secreției

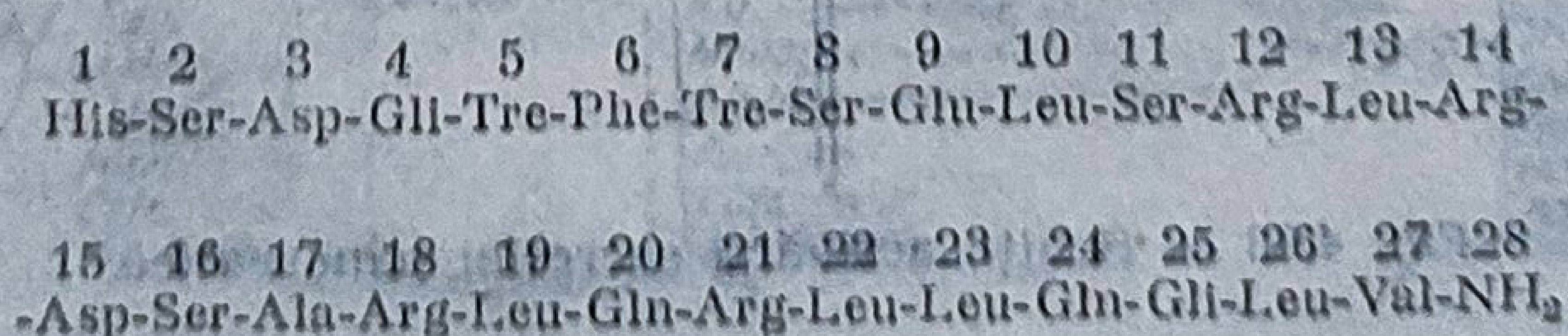


Fig. 4.97 — Secretina.

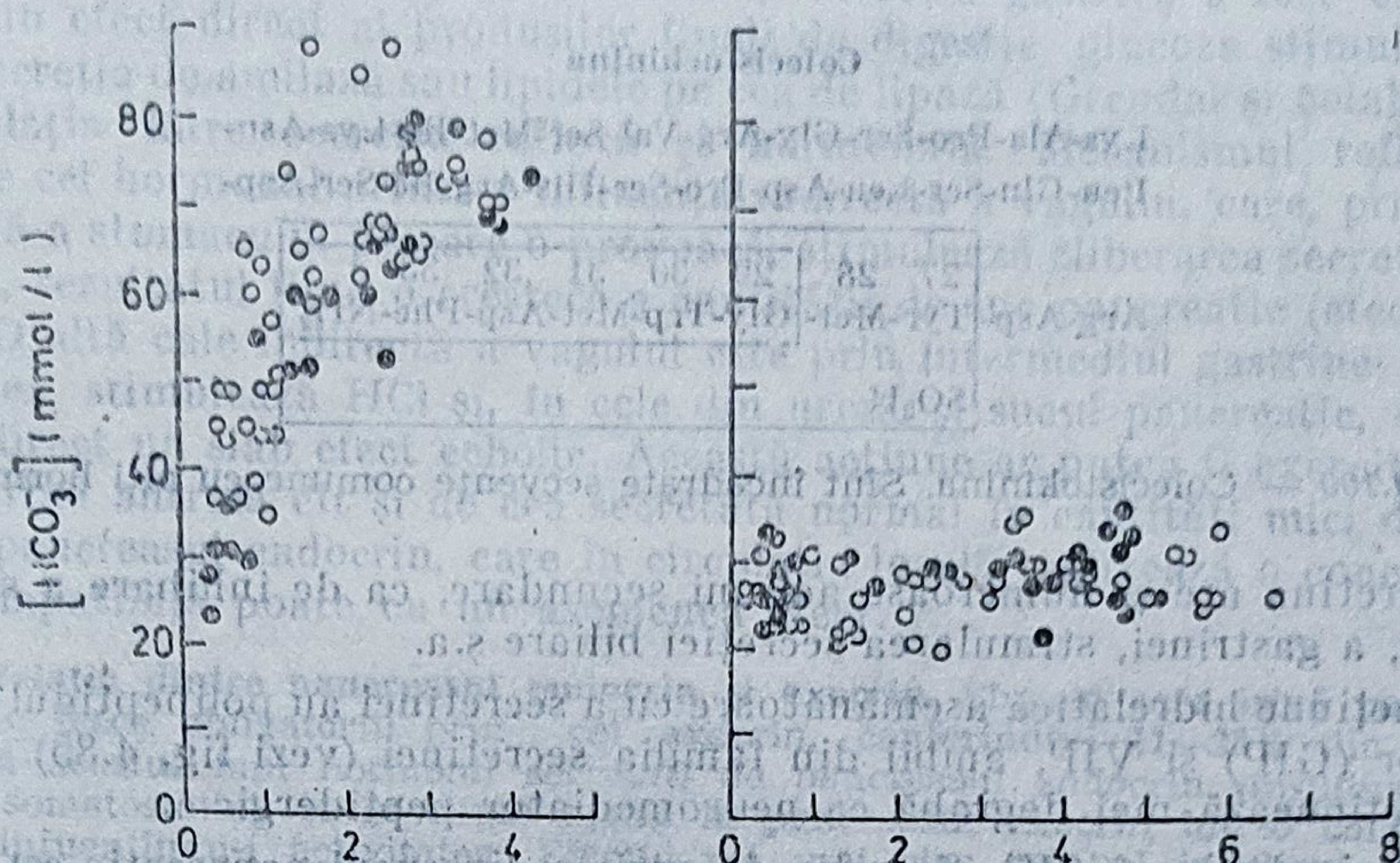


Fig. 4.98 — Concentrația bicarbonatului din sucul pancreatic de șobolan, stimulat cu secretină (stînga), cu efect pe cantitatea de suc și pe secreția de bicarbonat (efect hidrelatic) și cu OP—CCK (octapeptid de CCK) și ceruleină (dreapta) ce au efect ecbolic (nu influențează secreția de bicarbonat) (din Johnson, 1981).

pancreatice este tipic pentru CCK, ce are un efect ecbolic, fiind bogată în enzime, de volum redus și cu un conținut mic ce CO_2H^- (fig. 4.98, dreapta).

Răspunsul la secretină este linear pînă la un pH de 3, sub care secreția pancreatică devine mai mare, nu datorită unei stimulări celulare mai puternice, ci, cum s-a amintit, prin includerea în secreție a unei porțiuni mai mari de intestin, datorită deci unei acidități prezente pe o lungime mai mare. Dacă după alimentare pH-ul gastric este menținut constant, prin infuzie de NaOH, secreția nu se mai produce (fig. 4.99). Nivelul secretinei plasmatice este diminuat la anaclorhidrici. *Cimetidina*, care reduce acidifierea duodenală prin blocarea receptorilor H_2 de pe celula parietală, scade răspunsul postprandial al secretinei, conform cu importanța acidului clorhidric în stimularea ei. Secretina are un efect *hidrelatic*, asigurînd o secreție abundentă, apoasă, bogată în bicarbonat.

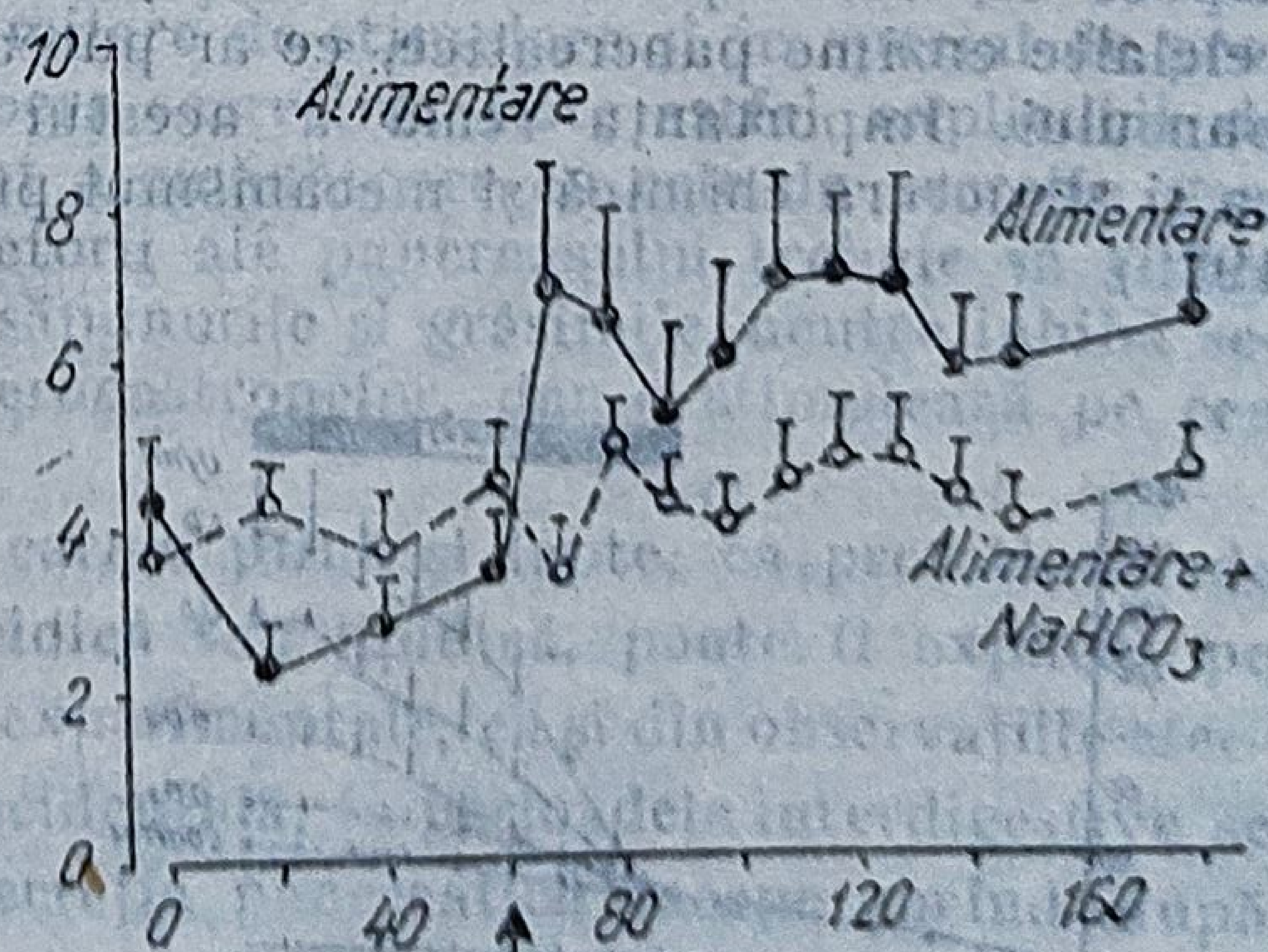


Fig. 4.99 — Efectul acidifierii duodenale asupra secretinei plasmatice postalimentare (linie continuă). Concentrația plasmatică a secretinei nu se schimbă dacă pH-ul gastric este tamponat și menținut prin infuzie intragastrică de bicarbonat deasupra unei valori de 5,5 (linie punctată) (Chey și colab., 1978).

Colecistochinina

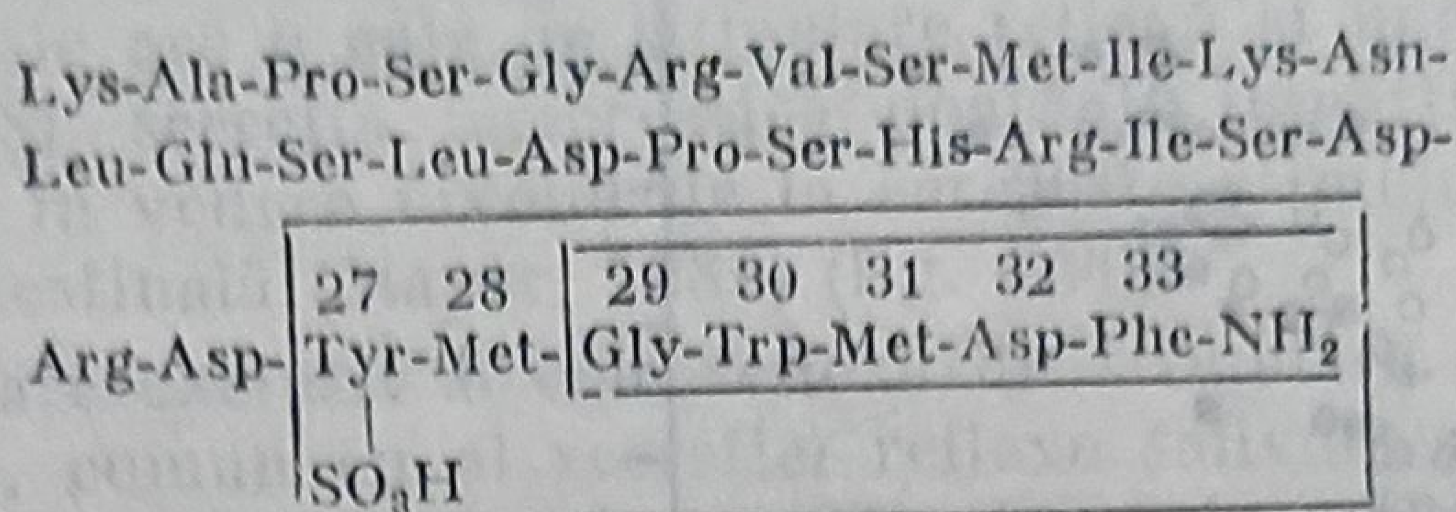


Fig. 4.100 — Colecistokinina. Sînt încadrate secvențe comune cu alți hormoni.

Secretina are și numeroase acțiuni secundare, ca de inhibare a secreției gastrice, a gastrinei, stimularea secreției biliare ș.a.

O acțiune hidrelatică asemănătoare cu a secretinei au polipeptidul gastro-inhibitor (GIP) și VIP, ambii din familia secretinei (vezi fig. 4.85). Cel din urmă acționează mai degrabă ca neuromediator peptidergic.

Colecistokinina (CCK). Secreția de enzime din sucul pancreatic este realizată de un hormon polipeptidic (fig. 4.100) ce a fost denumit inițial pancreozimină (PZ), care, cum s-a amintit, s-a dovedit a fi identic cu colecistokinina (CCK). Are secvențe de reziduuri de aminoacizi terminali comuni cu gastrina. Este denumit prescurtat CCK-PZ sau simplu CCK.

Colecistokinina are astfel două acțiuni principale, de a provoca secreția enzimelor pancreatice (fig. 4.101) (efect ecbolic asemănător dar mai puternic decît al vagului) și de a produce evacuarea bilei prin contracția colecistului și relaxarea sfincterului Oddi. Nu stimulează secreția de bicarbonat.

CCK este secretată de celulele K din mucosa duodenală, jejunală și ileală. Secreția ei este stimulată de acizii grași cu lanț mai mare de carbon, ca acidul decanoic, stearic și oleic (Go și colab., 1970). Simulatori sînt și aminoacizi ca fenilalanina și metionina, cu o acțiune mai importantă, ca și unele di-, tri și tetrapeptide. Receptorii celulari pentru CCK sînt comuni cu cei pentru acetilcolină. Acționează prin GMPc (Amer, 1974). În efectul CCK intervin, ca și în al ACh, ionii de Ca.

Chimodenina. Duodenul secretă și o substanță hormonală, chimodenina (Adelson și colab., 1973), un polipeptid care are proprietatea de a stimula secreția de *chimotripsină*. Nu influențează secreția altor enzime, aspect ce ridică problema existenței unor hormoni asemănători și pentru celelalte enzime pancreatice, ce ar putea explica o anumită specificitate răspunsului. Importanța reală a acestui hormon este încă puțin cunoscută, ca și structura chimică și mecanismul prin care este eliberat (Jones și colab., 1979).

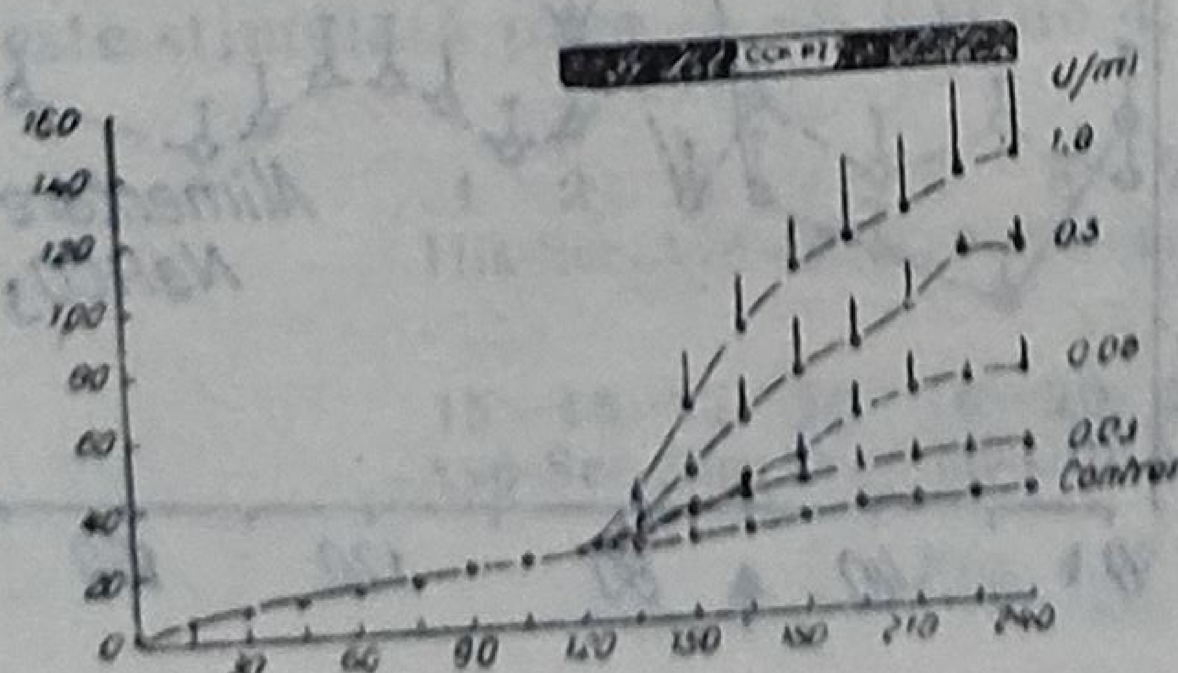


Fig. 4.101 — Efectul diferitor doze de CCK pe amilază (Myasaka și colab., 1981).

Colecistochinina

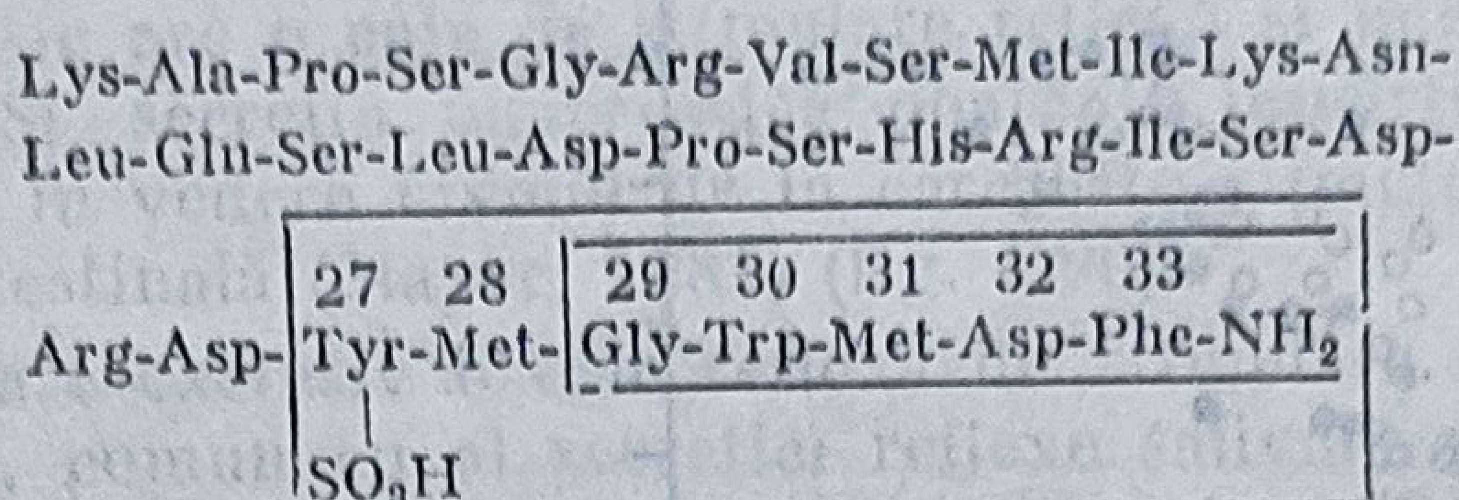


Fig. 4.100 — Colecistokinina. Sînt încadrate secvențe comune cu alți hormoni.

Secretina are și numeroase acțiuni secundare, ca de inhibare a secreției gastrice, a gastrinei, stimularea secreției biliare ș.a.

O acțiune hidrelatică asemănătoare cu a secretinei au polipeptidul gastro-inhibitor (GIP) și VIP, ambii din familia secretinei (vezi fig. 4.85). Cel din urmă acționează mai degrabă ca neuromediator peptidergic.

Colecistokinina (CCK). Secreția de enzime din sucul pancreatic este realizată de un hormon polipeptidic (fig. 4.100) ce a fost denumit inițial pancreozimină (PZ), care, cum s-a amintit, s-a dovedit a fi identic cu colecistokinina (CCK). Are secvențe de reziduuri de aminoacizi terminali comuni cu gastrina. Este denumit prescurtat CCK-PZ sau simplu CCK.

Colecistokinina are astfel două acțiuni principale, de a provoca secreția enzimelor pancreatice (fig. 4.101) (efect ecbolic asemănător dar mai puternic decît al vagului) și de a produce evacuarea bilei prin contracția colecistului și relaxarea sfincterului Oddi. Nu stimulează secreția de bicarbonat.

CCK este secretată de celulele K din mucosa duodenală, jejunală și ileală. Secreția ei este stimulată de acizii grași cu lanț mai mare de carbon, ca acidul decanoic, stearic și oleic (Go și colab., 1970). Simulatori sînt și aminoacizi ca fenilalanina și metionina, cu o acțiune mai importantă, ca și unele di-, tri și tetrapeptide. Receptorii celulari pentru CCK sînt comuni cu cei pentru acetilcolină. Acționează prin GMPc (Amer, 1974). În efectul CCK intervin, ca și în al ACh, ionii de Ca.

Chimodenina. Duodenul secretă și o substanță hormonală, chimodenina (Adelson și colab., 1973), un polipeptid care are proprietatea de a stimula secreția de *chimotripsină*. Nu influențează secreția altor enzime, aspect ce ridică problema existenței unor hormoni asemănători și pentru celelalte enzime pancreatice, ce ar putea explica o anumită specificitate răspunsului. Importanța reală a acestui hormon este încă puțin cunoscută, ca și structura chimică și mecanismul prin care este eliberat (Jones și colab., 1979).

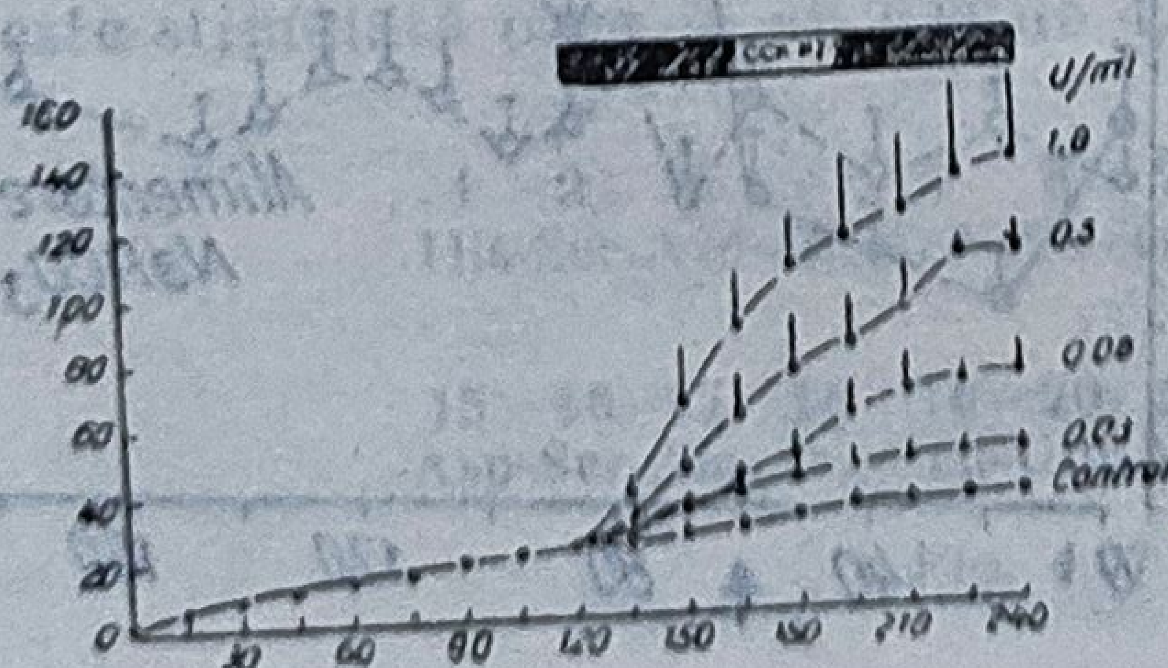


Fig. 4.101 — Efectul diferitor doze de CCK pe amilază (Myasaka și colab., 1981).

Raportul dintre natura stimulului și secreția gastrică a fost explicat și printr-un efect direct al produșilor finali de digestie, glucoza stimulînd prin singe secreția de amilază sau lipidele pe cea de lipază (Grendal și colab., 1981).

Relația între secreția reflexă și hormonală. Mecanismul reflex este legat de cel hormonal printr-o influență indirectă a vagului, care, prin secreția acidă a stomacului pe care o provoacă, stimulează eliberarea secretinei din duoden, rezultatul fiind o creștere a cantității de suc pancreatic (efect hidrelatic). O altă cale indirectă a vagului este prin intermediul gastrinei care, de asemenea, stimulează HCl și, în cele din urmă, și sucul pancreatic, dar care are și direct un slab efect ecbolic. Această acțiune ar putea fi exercitată atît de gastrina antrală cît și de cea secretată normal în cantități mici de celule D din pancreasul endocrin, care în circulația locală realizează o concentrație mai compatibilă poate cu un asemenea efect.

Relația dintre pancreasul endocrin și exocrin. Sîngele care irigă pancreasul endocrin trece obligatoriu prin cel exocrin, conferindu-i 11—25% din irigație. Datorită acestui fapt hormonii secretați de pancreasul endocrin (insulina, glucagonul, somatostatina și gastrina) ajung la pancreasul exocrin într-o concentrație mare, infuențîndu-i activitatea. Efectul cel mai clar este al insulinei, deoarece se află în concentrația cea mai mare (celulele B constituie 80% din totalul celulelor din pancreasul endocrin). Insulina stimulează secreția pancreatică printr-o acțiune cronică crescînd secreția de amilază și bicarbonat. Efectul imediat este de a facilita acțiunea CCK. Celulele acinare posedă receptori speciali pentru insulină. Numărul lor este invers proporțional cu solicitarea, fiind de exemplu, crescuți în diabetul zaharat juvenil (Wiliams și colab., 1985). Stimulatoare a secreției pancreatice este și gastrina, secretată de celulele D ale pancreasului endocrin, cu o acțiune slabă însă ce o mimează calitativ pe a CCK. Glucagonul, somatostatina și PP sînt inhibitori. Rolul lor a fost însă mai puțin studiat.

Din aceste relații rezultă existența unei axe pancreatice *insulo-acinară*, tot astfel cum o axă *entero-acinară* poate fi considerată cea dintre hormonii intestinali și pancreasul exocrin, cu rol major, cum rezultă din cele expuse, în secreția exocrină a pancreasului. În afară de aceasta, hormonii intestinali pot influența și secreția endocrină printr-o axă metabolică *entero-insulară*, prin care hormonii digestivi intervin în reglarea metabolismului intermediar, în special prin insulină. Această relație funcțională dintre intestin și pancreas care corelează digestia cu metabolismul intermediar se explică prin originea comună a celor două țesuturi, endocrin și exocrin.

Secreția pancreatică produsă de alimente energetice și relațiile ei cu secreția gastrică

Între secreția gastrică și cea pancreatică există un anumit paralelism determinat de mecanismele reflexe similare de stimulare și în special de proprietatea acidului clorhidric de a elibera secretină. Este astfel explicabil de ce curbele de secreție pancreatică sînt asemănătoare cu cele de secreție gastrică. În interpretarea curbelor secretorii ale pancreasului trebuie să ținem însă seama de faptul că acizii grași, săpunurile și grăsimile neutre inhibă secreția gastrică, prin intermediul enterogastronelor, dar o stimulează pe cea pancreatică și CCK.

Caracterul secreției obținute la carne, pîine și lapte, ca prototipuri de alimente cu precădere proteică, glucidică sau lipidică, poate fi explicat pe această bază. Cum rezultă din datele experimentale, ca și din observațiile efectuate pe om cu fistulă pancreatică accidentală, în perioadele interdigestive se secretă mai puțin suc pancreatic. Secreția pancreatică începe curînd după

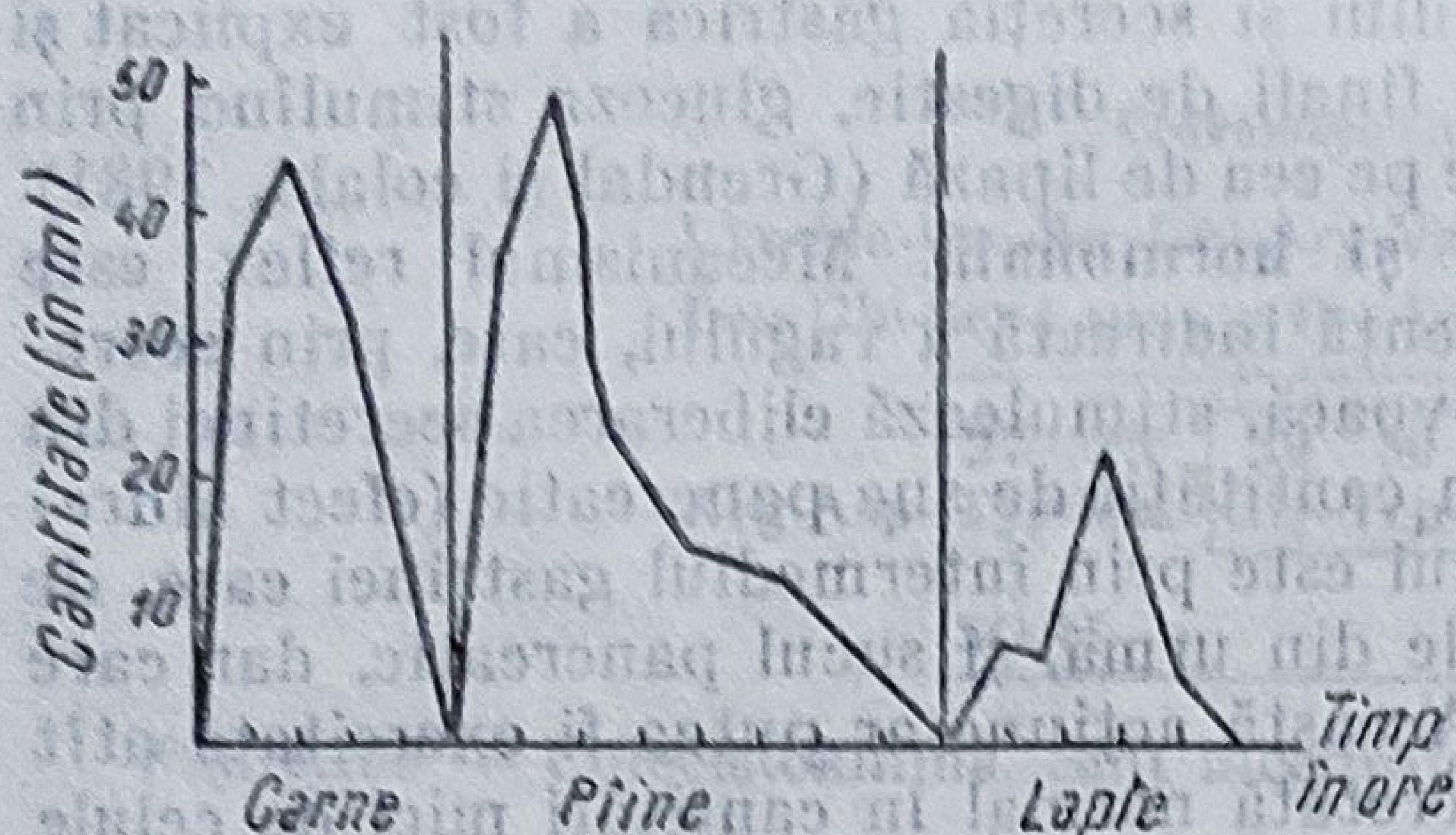


Fig. 4.102 — Curbele de secreție ale pancreasului la ingestia de carne, pîine și lapte (Valter).

ingestia alimentelor, după o perioadă latentă de 2—3 minute, datorită stimului nervos vagal inițiat de receptorii cavității bucale. Această secreție inițială este însă puțin abundentă. Secreția pancreatică devine abundentă în momentul în care intervine mecanismul de stimulare duodenal prin intermediul secretinei și eventual și ale formațiunilor nervoase locale.

Secreția pancreatică cea mai abundentă se obține la pîine. Aceasta are durata cea mai îndelungată, în conformitate cu durata secreției stomacului. Secreția obținută la carne este mai puțin abundentă. Această deosebire față de secreția gastrică, ce este mai mare după ingestia de carne decît după pîine, se explică prin tamponarea acidului clorhidric de către proteinele din carne. După alimentarea cu pîine se formează, datorită acidității mari a conținutului din duoden, o cantitate mai mare de secretină și secreția pancreatică devine mai abundentă. Secreția pancreatică după ingestia de lapte este mică (fig. 4.102). Ea este produsă mai puțin prin intermediul acidului clorhidric, care se secretă în cantitate mai mică, din cauza acțiunii inhibitoare a grăsimilor asupra lui și mai mult de proprietatea grăsimilor de a stimula prin intermediul acizilor grași secretina și CCK.

Aceste relații dintre secreția gastrică și pancreatică explică de ce modificările gastrosecretorii sînt urmate de modificări asemănătoare ale secreției pancreatice. În achilia gastrică și în hipoclorhidrii și secreția pancreatică devine deficitară. Consecințele rezecției gastrice asupra digestiei sînt mai mult datorate unei funcțiuni pancreatice deficitate decît afectării propriu-zise a stomacului. Funcția pepsinei poate fi integral înlocuită de tripsină.

BILA

Bila este formată în ficat, care este cel mai mare organ unic al corpului. Participă la digestie prin *funcția biligenetică*. Ficatul îndeplinește și multe alte funcții importante, intervenind în metabolismul glucidelor, al lipidelor, ca rezervor în circulația sîngelui, în coagulare ș.a. Bila este acumulată în vezicula biliară. După alimentație este eliminată în intestin, contribuind la digestia și absorbția lipidelor. Practic nu conține enzime digestive.

Structura ficatului și biligeneza. Ficatul este înconjurat de un țesut conjunctiv. Are o structură lobulară, mai evidentă la porc. În ficat pătrund ramuri ale arterei hepatice și ale venei porte, care converg formînd vasele sinusoidale ce se varsă în venele centrobulbare. Vasele sinusoidale sînt mărginite de celulele hepatice (hepatocite). Cele două trunchiuri principale ale

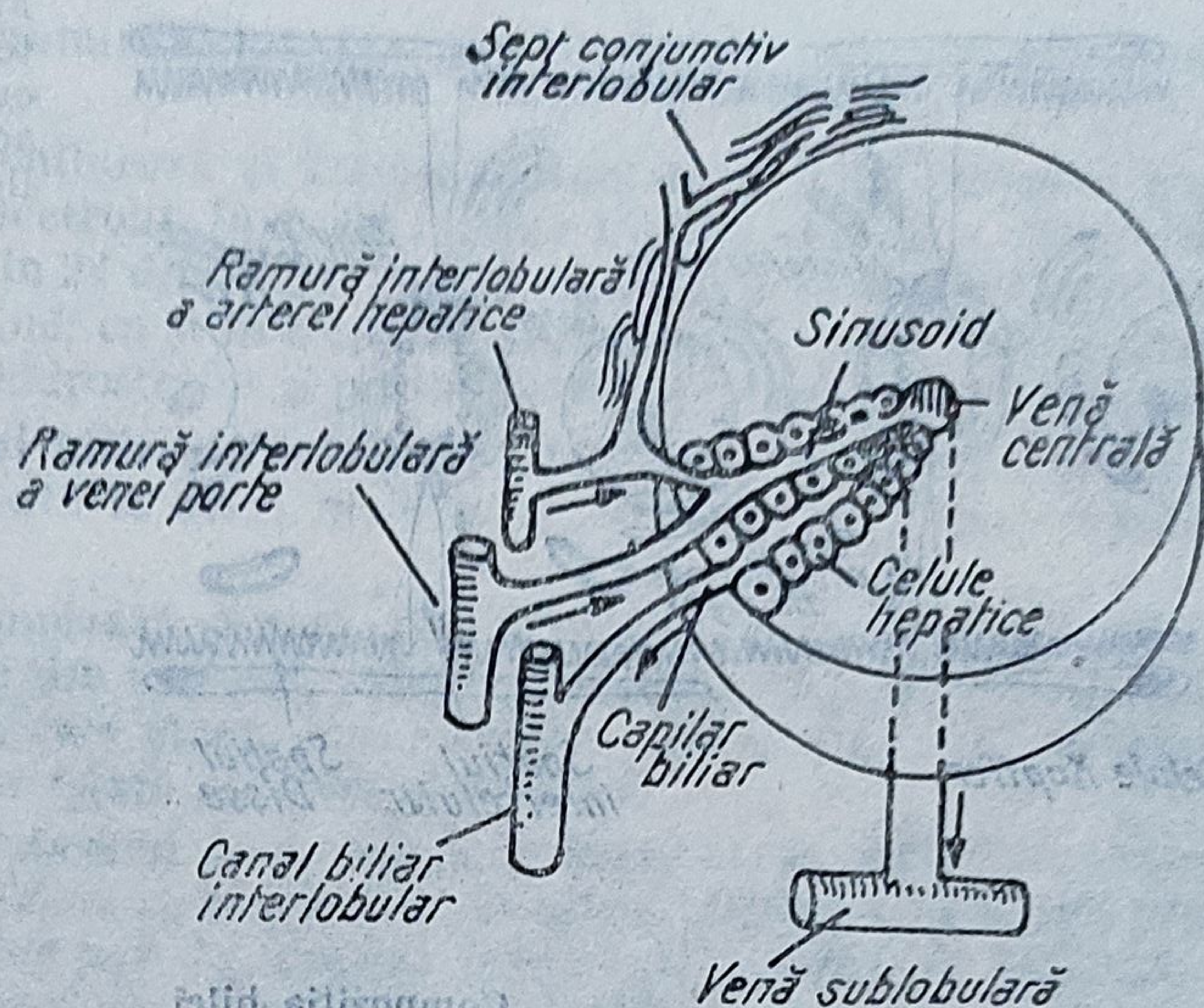


Fig. 4.103 — Structura ficatului.

venei porte se continuă în ficat prin canale portale mari care se ramifică. În vasele sinusoide se varsă și sînge arterial (fig. 4.103).

Fluxul sanguin din ficat este controlat de un sistem complex de sfinctere, situate în puncte strategice, înainte de vasele sinusoide în venele centrale sau în cele sublobulare. Sfincterele pot bloca circulația venoasă (la cîini și alte specii) practic la toate nivelurile. Există și sfinctere ale ramificațiilor arteriolare, la vărsarea lor în sinusoide.

Canaliculele și ductele biliare. Bila este secretată de celulele parenchimatoase în mod continuu. Se formează în canaliculele intercelulare hepatice, ajunge apoi în ductele biliare și în ductul hepatic. În perioadele interdigestive bila este transportată prin ductul hepatic și cistic, în vezicula biliară, unde se depozitează. De aici bila este apoi eliminată intermitent în timpul digestiei prin ductul (canalul) coledoc în intestin, în urma contracției veziculare și a relaxării sfincterului Oddi.

Formarea bilei. Funcția biligenetică a ficatului rezultă din importante deosebiri dintre compoziția plasmei și a bilei (tabelul XXIII). Plasma este filtrată la nivelul vasului sinusoid prin porii mari ai endoteliului fenestrat (~ 100 Å) în spațiul Disse. Printre celulele plate ale endoteliului se află și celulele Kupffer, ce fac parte din sistemul reticulohistiocitar. Hepatocitul este în contact cu spațiul Disse prin membrana bazo-laterală (fig. 4.104). În hepatocit trec diferite componente ale plasmei. În același timp din hepatocit se elimină în plasmă, prin sinusul venos și apoi în circulația sistemică, produși de sinteză ca albumină, fibrinogen, lipoproteine cu densitate foarte joasă ș.a.

Din hepatocit diferite substanțe ajung în bilă, prin membrana laterală, pe care există un jgheab (șanț) care se completează cu unul asemănător dintr-un hepatocit alăturat formînd *canaliculii biliari.* Polul excretor reprezentat de canalicul formează 14% din suprafața membranei hepatocitare. În canaliculii biliari sînt transportați activ acizi biliari. Prin concentrația lor mare se creează un gradient osmotic favorabil pentru acumularea bilei.

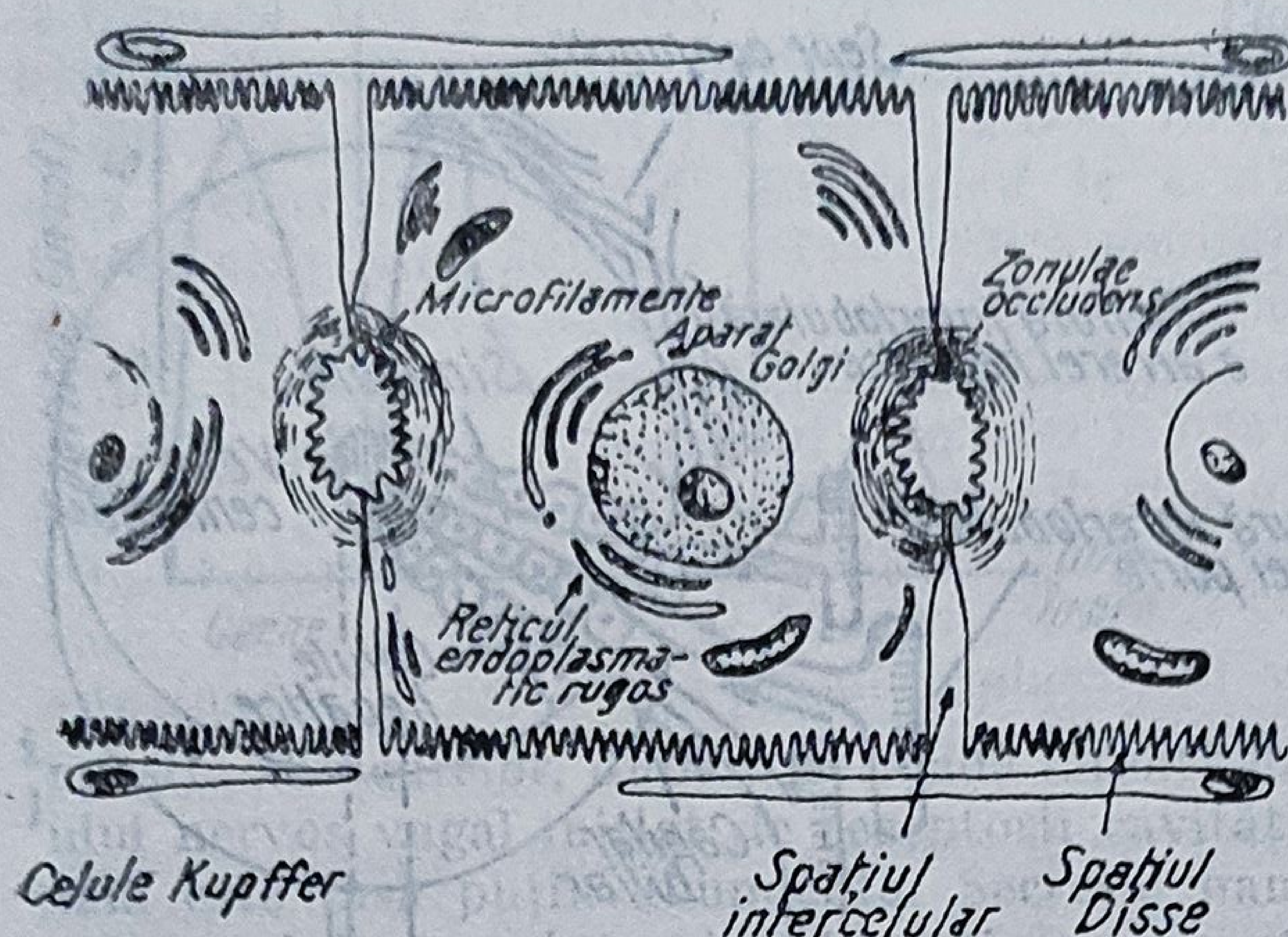


Fig. 4.104 — Relația hepatocitului cu endoteliul vascular, spațiul Disse (între acesta și hepatocit), spațiile intercelulare și canaliculii biliari.

Tabelul XXIII

Compoziția bilei

	Bilă hepatică	*Bilă veziculară*
Na (mEq/l)	160	270
K	5	10
Cl	90	15
HCO_3	45	10
Ca	4	25
Mg	2	—
Bilirubină (mM/l)	1,5	15
Proteine (mg/100 ml)	150	—
Acizi biliari (mM/l)	50	150
Fosfolipide (mM/l)	8	40
Colesterol (mM/l)	4	18
Substanțe solide totale (mg/l)	—	125
*p*H	8,0	6,5

Date sinoptice după valori obținute la om, cîine și pisică (Rosse, 1981)

Presiunea din vasul sinusoid este mai mică (de 20—25 cm H_2O) decît în canaliculul biliar (de 30 cm H_2O), ceea ce corespunde cu un mecanism activ de transport al acizilor biliari. Concentrația acizilor biliari contribuie cu 50% la transferul osmotic. Astfel se explică efectul lor coleretic. Cu cît cantitatea lor este mai mare cu atît apare mai multă bilă și substanțe solvite în canaliculi. În canaliculi este transportat activ și Na, printr-o ATP-ază Na/K, ceea ce contribuie la gradientul osmotic și la transferul pasiv de apă și electroliți. Există și o cale paracelulară de transfer în canaliculi, prin spațiile intercelulare, prin tubii din zonulele occludens, ce sînt suprafețe de contact dintre hepatocite alăturate.

Canaliculii au un anumit tonus menținut de miofilamente din citoplasma ce-l înconjoară. Membrana canaliculară prezintă microvilozități, cu o supra-

față totală de 10 m². Anumite substanțe sînt transportate în canaliculi prin vezicule.

Canaliculii biliari confluează și formează ductele biliare. Datorită unei reabsorbții de apă și de electroliți în ducte rămîne bilă în cantitate mai mică. Fluxul în canaliculi este în 24 de ore de cca 450 ml. Se adaugă însă bicarbonați, proces stimulat de *secretină*, ca și în ductele pancreatice. Circulația în ductele biliare are loc prin forță hidrostatică și prin mișcările unor proteine contractile.

Stimulatorii secreției biliare. Cantitatea totală de acizi biliari din hepatocit constă în cea formată la acest nivel și din cea preluată prin circuitul enterohepatic.

Substanțele care stimulează secreția biliară se numesc *colerelice*, cele care provoacă eliminarea bilei din veziculă, *colagoge*. Secreția biliară este puternic stimulată de acizi biliari, care atrag, cum s-a văzut, apă și electroliți în canalicule. Fluxul biliar crește odată cu concentrația lor.

Biligeneza este stimulată și de prezența în intestin de HCl, de produși de digestie proteică și lipidică și, mai puțin, glucidică. Aceștia acționează prin hormonii digestivi. Un hormon cu acțiune coleretică stimulat de aciditatea duodenală, acizi grași, peptone, aminoacizi și glucide este *secretina*, cu rolul principal de a stimula secreția hidrelatică a pancreasului exocrin. Are și aici o acțiune hidrelatică, deoarece nu crește conținutul bilei în acizi biliari dar stimulează, ca și în sucul pancreatic, cantitatea de bilă, prin secreția de bicarbonat pe care o provoacă. După digestie secreția bilei crește de 3—6 ori, parțial datorită secretinei.

Coleretică este și *colecistokinina*, secretată în intestin sub influența acizilor aminați, a celor grași cu lanț lung și a calciului. Rolurile ei principale sînt însă de a contracta vezicula biliară și cel ecbolic pe secreția pancreatică.

Gastrina este coleretică ca atare, printr-o acțiune directă și prin intermediul acidului clorhidric pe care îl stimulează și care la rîndul lui stimulează secretina. Și histamina are efect pe această din urmă cale. Coleretici sînt indirect și alți stimuli care provoacă secreția gastrică (ca stimularea vagului). Biligeneza este și direct stimulată prin vag pe altă cale decît prin gastrină și HCl.

Secreția biliară este stimulată de pilocarpină, substanță parasimpatomimetică. Rolul simpaticului este mai obscur. Cortexul cerebral influențează biligeneza prin sistemul nervos vegetativ. Este influențată astfel de emoții prin impulsuri corticale pe calea creierului emoțional (sistem limbic + hipotalamus). În timpul somnului biligeneza scade.

Proprietăți. Bila se secretă zilnic în jur de 450 ml. Bila are gust amar și miros aparte.

Culoarea ei este în funcție de proveniență, veziculară, coledociană sau hepatică.

Densitatea este 1 010—1 035, a celei veziculare mai mare.

Presiunea osmotică este apropiată de a plasmei, pH-ul bilei din ductul coledoc și hepatic variază între 7,8 și 8, al celei veziculare între 6 și 7.

Compoziție și rol. Bila hepatică conține aceleași substanțe minerale ca și plasma însă în concentrații diferite (vezi tabelul XXIII). Componenții caracteristici ai bilei sînt acizii biliari, pigmenții biliari, colesterolul, lecitina și mucusul.

ACIZII BILIARI

Acizii biliari (AB), principalii componenți ai bilei, conțin un nucleu ciclopentanoperhidrofenantrenic, cu un lanț de 3—9 atomi de carbon. Sînt sintetizați în hepatocit din colesterol endogen și exogen.

AB din bila umană sînt acidul colic (AC), chenodeoxicolic (ACDC), deoxicolic (ADC) și litocolic (ALC) (fig. 4.105). Primii doi se formează în ficat. Aceștia sînt acizi biliari primari. Ei se conjugă în ficat cu glicocolul sau taurina. Glicocolul este disponibil ca un aminoacid prezent în cantitate mare. Taurina provine din cisteină.

AC și ACDC conjugați în ficat ajung în intestin unde, sub acțiunea florei microbiene, în special a celei anaerobe, sînt parțial deconjugați prin intermediul unei enzime (hidrolază). Aceasta desface legătura peptidică dintre glicocol și taurină și AC și ACDC, proces ce are loc în porțiunea terminală a ileonului (25%), în cec și colon. După deconjugare AC și ACDC liberi sînt dehidroxilați și se transformă în acizi biliari secundari : din AC se formează ADC și din ACDC, ALC. ALC este în cantitate mai mică și abia solubil.

Glicocolații se află parțial și taurocolații total ionizați, ultimii fiind astfel denumiți și săruri biliare. Astăzi există însă tendința de a fi toți denumiți acizi biliari.

Acizii biliari (primari și secundari) se absorb din intestin în proporție mare (98%) în circulația portă, activ și pasiv. Absorbția activă are loc prin consum de energie, în prezența sodiului. Se face cu ajutorul unui transportor comun, deoarece se concurează. Absorbția se produce cu predilecție într-un segment distal al intestinului, la 100—150 cm înainte de valvula ileocecală. Se absorb activ mai mult AB conjugați și cei ionizați, mai mult deci tauro-

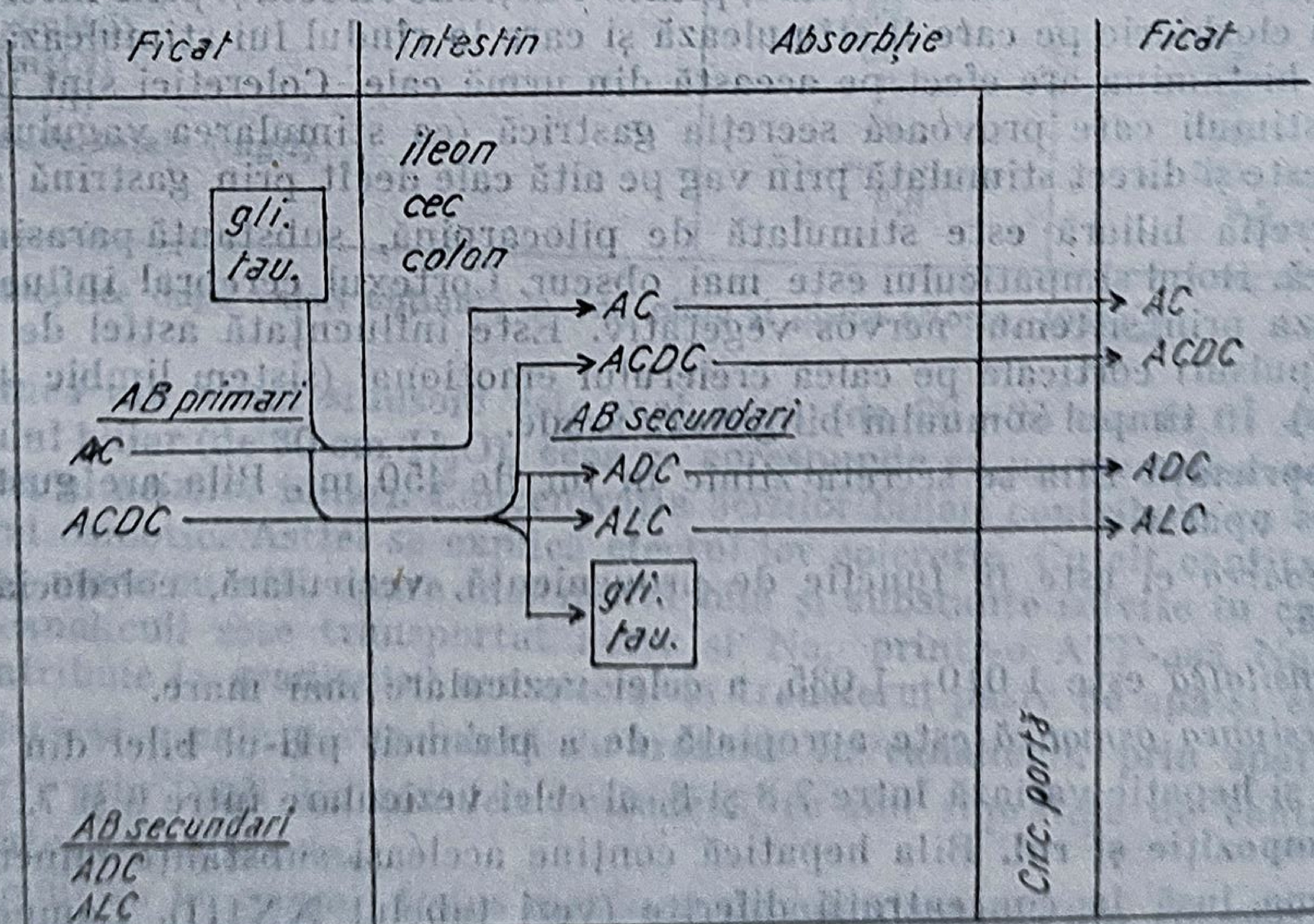


Fig. 4.105 — Acizii biliari AB ; AC — acidul colic ; ACDC — acid chenodeoxicolic ; ADC — acid deoxicolic ; ALC — acid litocolic.

colaţii. Absorbţia pasivă are loc de-a lungul întregului tract gastro-intestinal, inclusiv, după reflux duodenal, în stomac. Astfel se explică de ce cantitatea intestinală a taurocolaţilor, pentru a căror absorbţie este nevoie de un proces activ, rămîne mai mare şi participă mai mult la absorbţia lipidelor. În colon parvin 3—4% din acizii biliari, unde sub acţiunea florei sînt în continuare deconjugaţi şi apoi metabolizaţi.

După absorbţie AB sînt legaţi de albumină şi transportaţi prin circulaţia portă în vasele sinusoidale ale ficatului. De aici trec din plasmă în hepatocit. O mică parte scapă în circulaţia sistemică. În ficat toţi AB atît cei primari cît şi cei secundari, sînt din nou conjugaţi, astfel încît ei apar sub această formă în canaliculii biliari.

Rolul acizilor biliari. AB au un rol important în digestia şi absorbţia lipidelor. Ei emulsionează (saponifică) lipidele (trigliceridele, fosfolipidele, colesterol), adică le transformă în picături fine. Emulsiile apar în chim sub formă de dispersie într-o fază apoasă, prin proprietatea AB de a le scădea tensiunea superficială.

Emulsionarea este ajutată de lipide polare (lecitina, acizii graşi, monogliceride), orientate cu faza hidrofilă la suprafaţă şi hidrofobă în interior, de peptone şi de agitaţia mecanică produsă prin mixarea lipidelor prin motricitatea duodenală. Emulsionarea favorizează acţiunea lipazei pe interfaţa picăturilor de trigliceride cu faza apoasă. Lipaza desface trigliceridele în acizi graşi, di- şi monogliceride şi glicerol. Lipaza pancreatică, cea mai importantă, nu acţionează în absenţa AB. Cînd concentraţia AB depăşeşte o valoare critică, se formează *micelii*, agregate polimoleculare de 40—71 Å, mai mici de cca 100 de ori decît picăturile de emulsii şi consecutiv cu o suprafaţă de 10 000 ori mai mare. Şi miceliile se formează mai uşor în prezenţa unor aditivi polari, lecitină, acizi graşi, monogliceride (MG). În micelii polul hidrofil este orientat extern, spre faza apoasă, şi cel hidrofob spre interior, formînd *miezul micelar*, ce este solvent pentru lipide (AG, MG, digliceridele, lecitină, colesterol, vitamine liposolubile). Prin această includere miceliile devin micelii mixte ce se fixează la baza microvilozităţilor intestinale. Lipidele şi vitaminele liposolubile fixate în micelii sînt absorbite de jejun iar AB se despart, fiind absorbiţi şi reintroduşi în circuitul enterohepatic într-o zonă intestinală inferioară.

Prin fecale se pierd zilnic 0,5 g AB, aproximativ 20% din total. Sînt completaţi în ficat corespunzător prin sinteza din colesterol. Sinteza lor este reglată printr-un *feedback*, o pierdere mai mare stimulînd-o. Datorită acestui mecanism conţinutul AB în bilă nu se modifică în funcţie de reabsorbţie.

PIGMENŢII BILIARI

Pigmenţii biliari nu îndeplinesc o funcţie digestivă aparte. Ei sînt produşi de descompunere şi de eliminare biliară a hemoglobinei. Pigmenţii biliari sînt bilirubina şi biliverdina. Biliverdina se află în bila umană în cantitate mică. Este principalul pigment din bila păsărilor. Formarea pigmenţilor biliari creşte prin hemoliză. Hemoglobina este transformată iniţial în celulele reticulohistiocitare, prin deschiderea inelului porfirinic, în verdohemoglobină, care conţine fier şi globină. Prin pierderea fierului verdohemoglobina se transformă în bilirubinoglobină. Aceasta pierde globina şi se transformă în biliverdină şi apoi prin reducere în *bilirubină*.

Fierul este preluat în ciclul de sinteză a hemoglobinei. Bilirubina din plasmă este legată de albumină și alte proteine și este captată de celula hepatică, unde se conjugă cu acid glucuronic și sulfuric, generînd gluconat și sulfat de bilirubină, devenind solubil.

Forma plasmatică neconjugată, denumită bilirubină liberă, dă cu reactivul van den Bergh *reacția indirectă*, iar cea conjugată, de proveniență hepatică (solubilă), *reacția directă*, adică fără a se mai adăuga reactivului, alcool.

Concentrația plasmatică a bilirubinei este în jur de 0,62 mg%, a celei libere de 0,51 mg% și a celor conjugate de 0,11 mg%. Dacă concentrația plasmatică a bilirubinei depășește 2 mg% apare un icter detectabil prin pigmentația galbenă a tegumentelor. Dacă icterul este datorat unei hemolize exagerate, crește concentrația bilirubinei libere (neconjugată) care se leagă de proteinele plasmatice. Dacă icterul este produs de obstrucția căilor biliare, crește concentrația celei conjugate.

Deoarece bilirubina plasmatică liberă este legată de proteine, nu se elimină prin rinichi. În condiții normale urina conține deci puțină bilirubină, cea conjugată (solubilă) avînd o concentrație plasmatică mai mică. În icterul hemolitic concentrația ei crește, dar nu apare în urină. În icterul obstructiv bilirubina conjugată, ce este filtrabilă, se formează în exces. Deoarece aceasta este legată de proteine, eliminarea bilirubinei scade. Nu apare icter deoarece concentrația ei totală nu se modifică.

Uneori concentrația plasmatică a bilirubinei libere și conjugate nu este în concordanță cu forma suferinței hepatice. Importanța diagnostică a prezenței celor două forme de bilirubină este astfel mai mică decît s-a considerat inițial.

Bilirubina este eliminată prin bilă în intestin. Pigmenții biliari nu intră în compoziția micelíilor. Bilirubina este redusă sub acțiunea florei microbiene din ileon și colon, transformîndu-se în urobilinogen (stercobilinogen). O parte din urobilinogen este eliminată prin fecale sub formă oxidată de urobilină și le conferă culoare. O parte este absorbită și preluată prin circulația enterohepatică de ficat unde este conjugat, solubilizat și eliminat prin bilă. Parțial ajunge și în circulația sistemică de unde este eliminat prin rinichi ca urobilină.

Prin obstrucția completă a căilor biliare (icter mecanic) urobilina (stercobilina) lipsește din scaun ca și din urină, deoarece provine din absorbția urobilinei, care dispare din intestin.

Lecitina este principalul reprezentant al fosfolipidelor din bilă. Este solubilizată de sărurile biliare și introdusă în componența micelíilor.

Colesterolul constituie 4% din substanțele solide ale bilei. Eliminarea lui prin bilă contribuie la menținerea concentrației plasmatice normale. Este solubilizat de prezența acizilor biliari deoarece reacționează cu lanțurile lor hidrofobe. Participă la componența micelíilor, fiind fixat în interiorul lor.

Lecitina și colesterolul se elimină prin bilă în funcție de cantitatea de acizi biliari. În intestin intră în economia lecitinei și colesterolului ingerat.

Calculi biliari. Din precipitații de colesterol, acizi biliari și calciu, se formează în vezicula sau ductele biliare calculi. Mai frecvent calculii conțin mai mult colesterol.

Mucusul este secretat de epiteliul vezicular.

ELIMINAREA BILEI

Bila este secretată continuu dar este eliminată în intestin doar în perioadele digestive. În perioadele interdigestive bila ajunge în canalul hepatic și coledoc și se acumulează prin canalul cistic în vezicula biliară sub influența unei presiuni de 50—70 ml apă. Debitul biliar este în jur de 450 ml pe zi dar vezicula are o capacitate de înmagazinare limitată la 100 ml, fiind însă suficientă, deoarece apa împreună cu sărurile minerale sînt reabsorbite intens prin mucoasa veziculară, ceea ce determină o concentrație corespunzătoare a unor componente (acizi biliari, pigmenți, colesterol, lecitină), de 3—10 ori mai mare. Se adaugă și mucus secretat de mucoasa veziculei. Culoarea închisă a bilei veziculare se datorează creșterii concentrației pigmenților biliari. Viscozitatea mai mare este datorată mucusului.

Apa se absoarbe pasiv, fiind antrenată osmotic de transferul prin membrana epitelială în lichidul interstițial și în capilare de Na^+, Cl^- și CO_3H^-. Potasiul rămîne în concentrații mari. Este totuși și el transferat pasiv, prin echilibrare electrochimică. Tot astfel și o cantitate de Cl^- revine în bilă. Suprafața mucoasei este negativă față de cea seroasă. Concentrația mare a sodiului în veziculă poate fi explicată prin cantitatea indiferentă din punct de vedere osmotic ce este legată de sărurile biliare.

Transportul activ de NaCl are loc prin polul apical al celulei epiteliale ce delimitează suprafața luminală. Na și Cl sînt apoi transferați într-un spațiu intercelular configurat de membranele laterale, ce se distanțează spre polul bazal, de unde ajung în lichidul interstițial și în capilare (fig. 4.106).

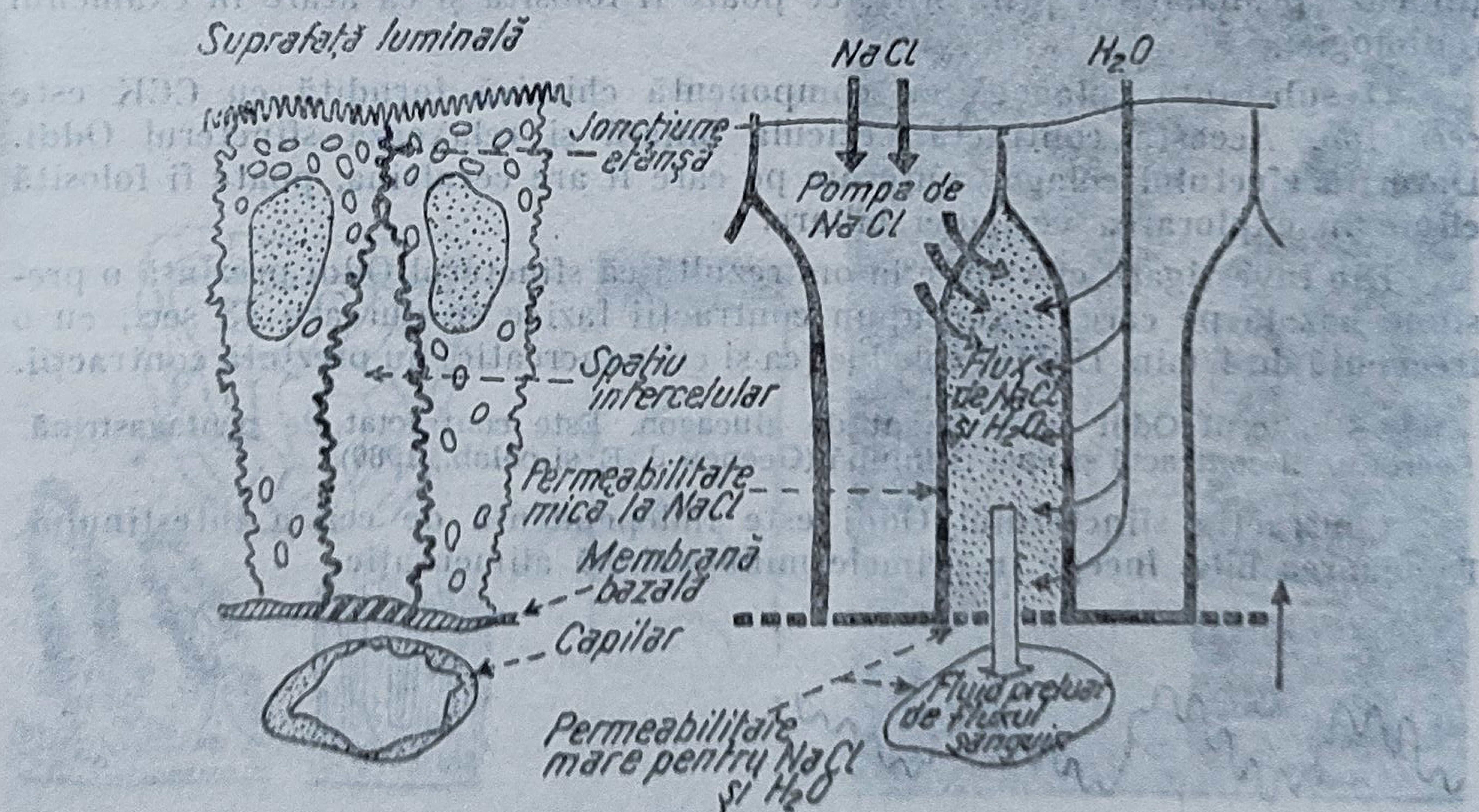


Fig. 4.106 — Transportul de apă și electroliți prin mucoasa veziculei biliare (din Davenport, 1971, modificat).

Absorbţia Na, K, CO_3H^- şi apei prin mucoasa veziculară este inversată printr-un efect special de polipeptidul intestinal vasoactiv (VIP), cum rezultă din studii *in vitro* la cobai şi, mai recent *in vivo*, la pisică. În felul acesta absorbţia Na^+, CO_3H^- şi apei este transformată în secreţie (Jansson şi colab., 1978).

O acţiune similară asupra apei o are *prostaglandina* E_1, fapt constatat *in vitro*. Acesta aboleşte de asemenea absorbţia Na dar nu şi pe cea a Cl, dar stimulează secreţia de K. O acţiune de a inhiba, dar nu de a inversa reabsorbţia veziculară a apei este exercitată de *secretină*. Nu poate fi încă precizată importanţa fiziologică a acestor mecanisme ce modifică transferul transepitelial.

Bila se elimină în intestin datorită contracţiei veziculei biliare (fig. 4.107) şi relaxării sfincterului Oddi, realizate pe o cale vegetativă şi umorală. Bila se evacuează sub o presiune de 200—250 ml apă.

Iniţial vezicula se contractă sub impulsul exercitării cîmpului receptor bucal şi prin stimuli condiţionaţi ce influenţează şi alte funcţii digestive. Această contracţie veziculară şi relaxare a sfincterului are loc pe cale parasimpatică (vagală).

Un spasm al sfincterului Oddi poate fi cauza chiar a unui icter mecanic (Chiray şi Pavel).

Simpaticul relaxează vezicula şi contractă sfincterul Oddi.

Există şi un mecanism umoral ce determină contracţia veziculei biliare şi relaxarea sfincterului Oddi, realizat sub influenţa diferiţilor hormoni digestivi. Cel mai puternic stimul este colecistokinina (CCK) căreia iniţial i s-a atribuit doar acest efect. CCK s-a dovedit a fi identică cu pancreozimina. CCK se formează prin contactul mucoasei duodenale cu acizii graşi şi produşi de digestie proteică, inclusiv aminoacizi.

Contracţia veziculei este produsă de prezenţa în duoden a unor substanţe colagoge ca cele folosite pentru recoltarea bilei sau pentru studiul radiologic al motricităţii veziculare, sulfatul de magneziu sau gălbenuşul de ou. Ele acţionează probabil tot prin CCK, ce poate fi folosită şi ca atare în examenul radiologic.

O substanţă colagogă cu componentă chimică înrudită cu CCK este *ceruleina*. Aceasta contractă vezicula biliară şi relaxează sfincterul Oddi. Datorită efectului colagog puternic pe care îl are ceruleina, poate fi folosită clinic în explorarea veziculei biliare.

Din investigaţii efectuate la om rezultă că sfincterul Oddi prezintă o presiune bazală pe care se suprapun contracţii fazice ce durează 43 sec., cu o frecvenţă de 4/min. Ductul coledoc (ca şi cel pancreatic) nu prezintă contracţii.

Sfincterul Oddi este relaxat de glucagon. Este contractat de pentagastrină. Secretina îl contractă şi apoi îl inhibă (Geenen J. E. şi colab., 1980).

Contracţia sfincterului Oddi este independentă de cea a intestinului. Evacuarea bilei începe în primele minute după alimentaţie.

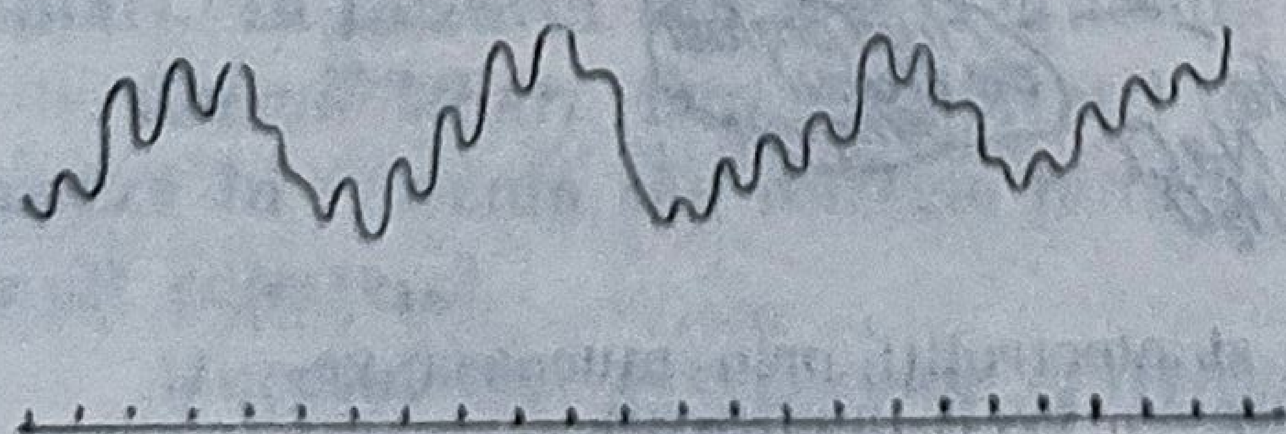


Fig. 4.107 — Contracţiile veziculei biliare de cîine înregistrate cu ajutorul unui manometru.

SUCUL INTESTINAL

Sucul intestinal contribuie la digestia chimică transformînd alimentele în forme finale absorbabile. Sucul intestinal provine din secreția glandulară și din celulele exfoliate de zagregate. Digestia are loc în lumenul intestinal și în membrana epitelială, la nivelul microvilozităților. Digestia intestinală este influențată de motricitate. Aceasta determină avansarea chimului în funcție de prelucrarea lui chimică, mixează conținutul și creează o presiune care favorizează absorbția.

Morfo-fiziologia mucoasei intestinale. Intestinul subțire este format din duoden (22 cm) jejun și ileon (280 cm lungime, diametrul 4 cm). Colonul are o lungime de 110 cm. Suprafața mucoasei intestinale este mărită de valvulele conivente (pliuri mucoase, pliuri Kerkring), mai accentuate în porțiunea orală, de vilozitățile intestinale (de cca 8 ori) și de microvilozitățile celulelor columnare (de 14—39 ori) (fig. 4.108, 4.109). Vilozitățile (fig. 4.110) (25 milioane) se găsesc de-a lungul întregului intestin subțire, inclusiv duoden. La baza vilozităților se află structuri glandulare, criptele Lieberkuhn (cîte trei pentru fiecare vilozitate). În mucoasa duodenală, în fundul sau în porțiunea laterală a criptelor, se deschid glandele Brunner, ce străpung *muscularis mucosae*.

În epiteliul intestinal există și celule calciforme (fig. 4.111), care secretă mucus. Celulele columnare și caliciforme provin dintr-o singură celulă nediferențiată sau din progenitori separați, din cripte, și se maturează în măsura în care migrează spre vîrful vilozităților.

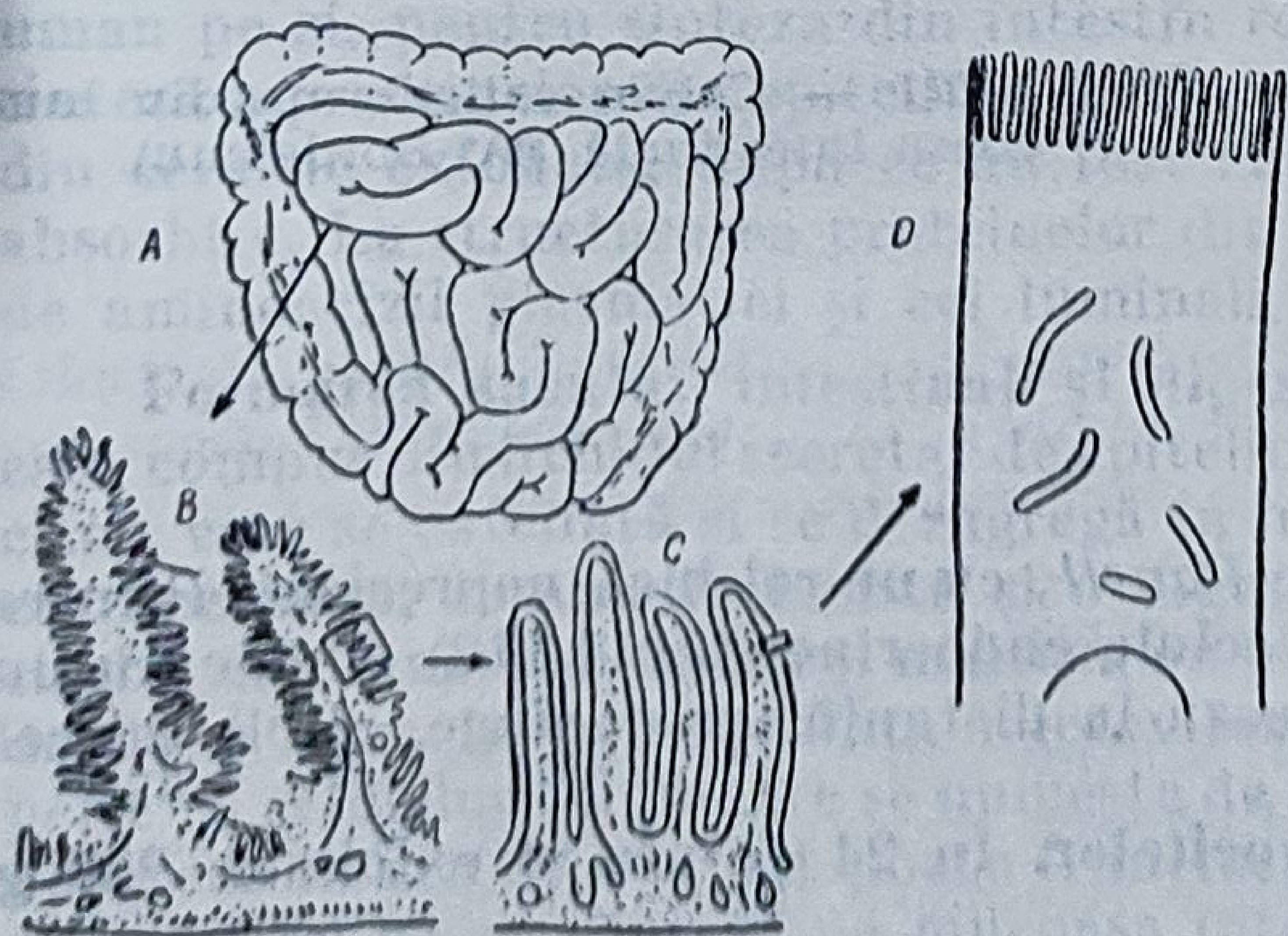


Fig. 4.108 — Creșterea suprafeței de absorbție intestinală prin valvulele conivente (B), vilozități (C) și microvilozități (D).

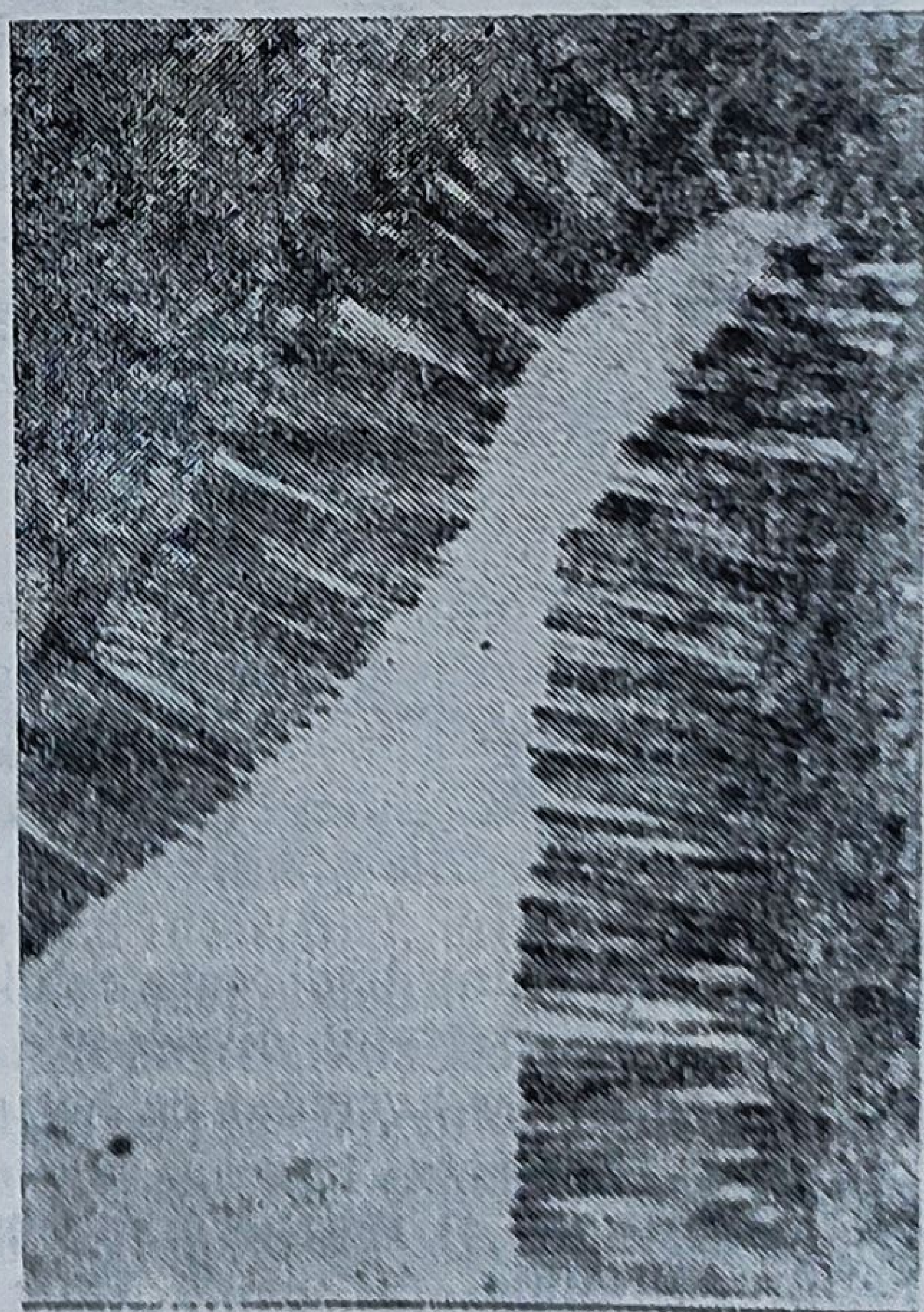


Fig. 4.109 — Celulă epitelială columnară. Microvilozități (material original, șobolan).

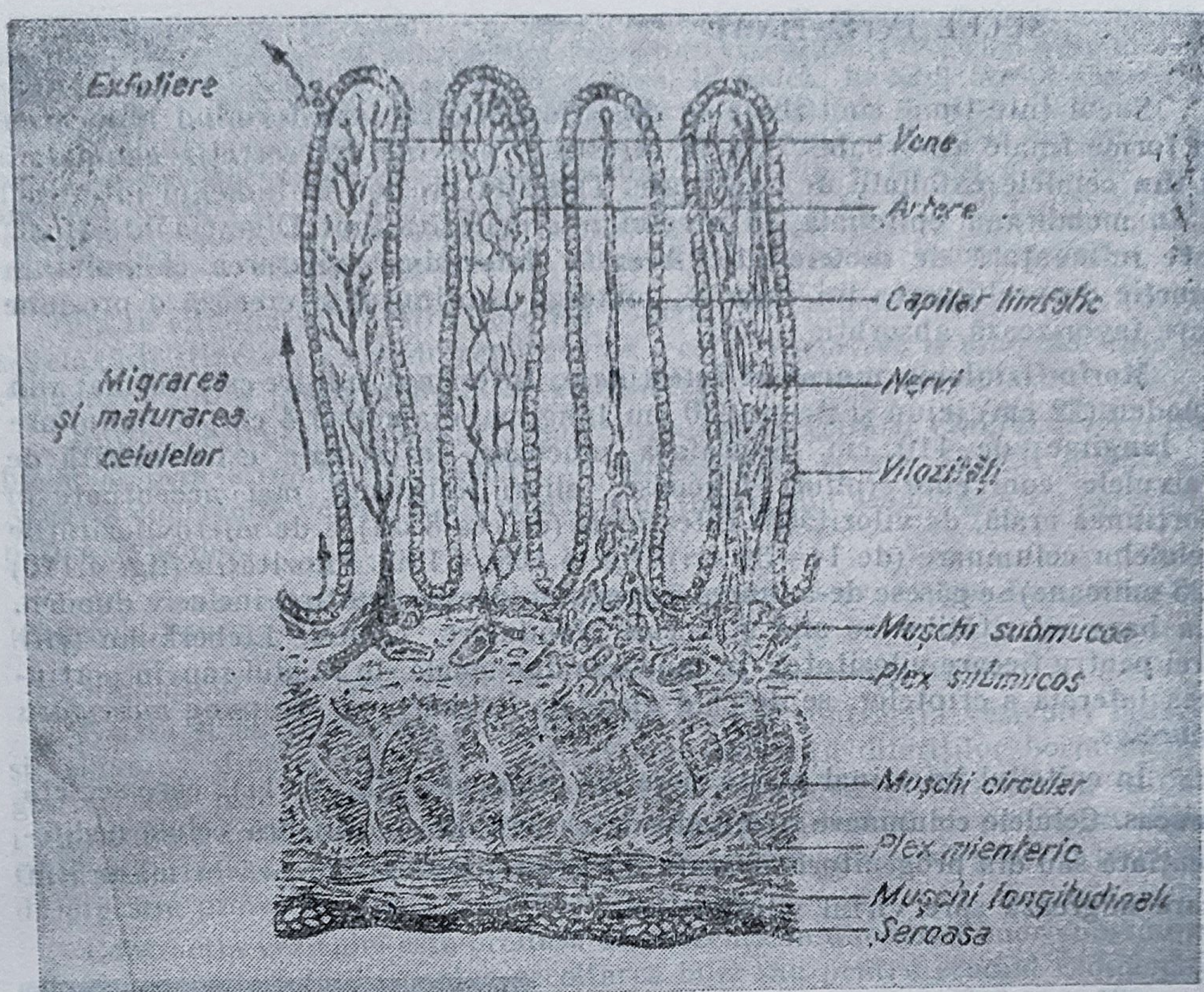


Fig. 4.110 — Structura vilozităţilor şi criptelor Lieberkühn cu celule caracteristice.

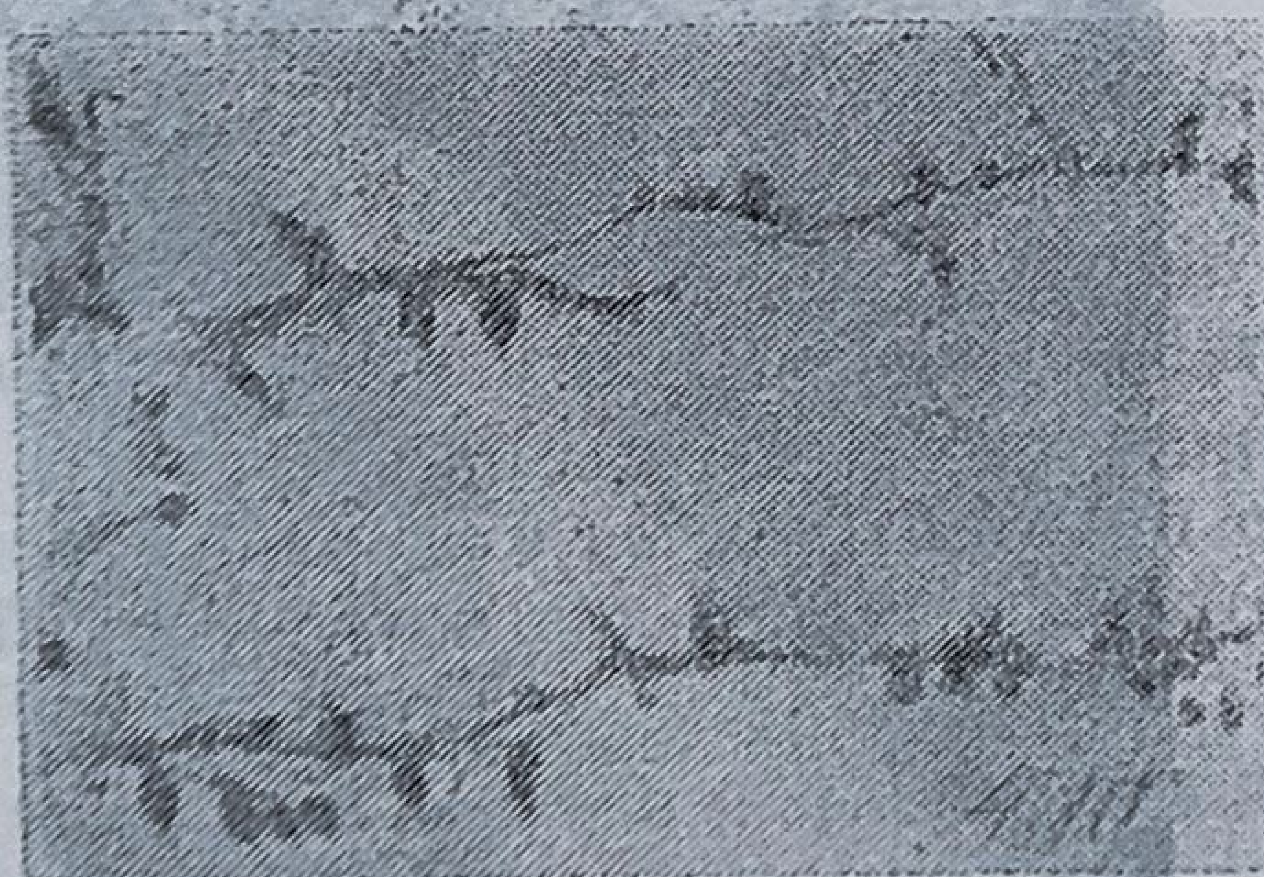


Fig. 4.111 — Celule caliciforme din mucoasa intestinală (A. Bordeianu).

În cripte sînt dispersate celulele *Panett*, cu un rol încă neprecizat. Printre celulele mucoasei sînt dispersate şi celule endocrine (fig. 4.112). Unele au un rol de a secreta hormoni ce acţionează la distanţă, prin sînge, altele au rol paracrin.

Exfolierea şi regenerarea enterocitelor. În 24 de ore se exfoliază 250 g celule epiteliale.

În fiecare minut se pierd în lumenul interstiţial 20—25 milioane de celule. La om celulele epiteliale sînt reînnoite în 3—5 zile. Pe oră se formează 8—12 celule/100 celule din cripte.

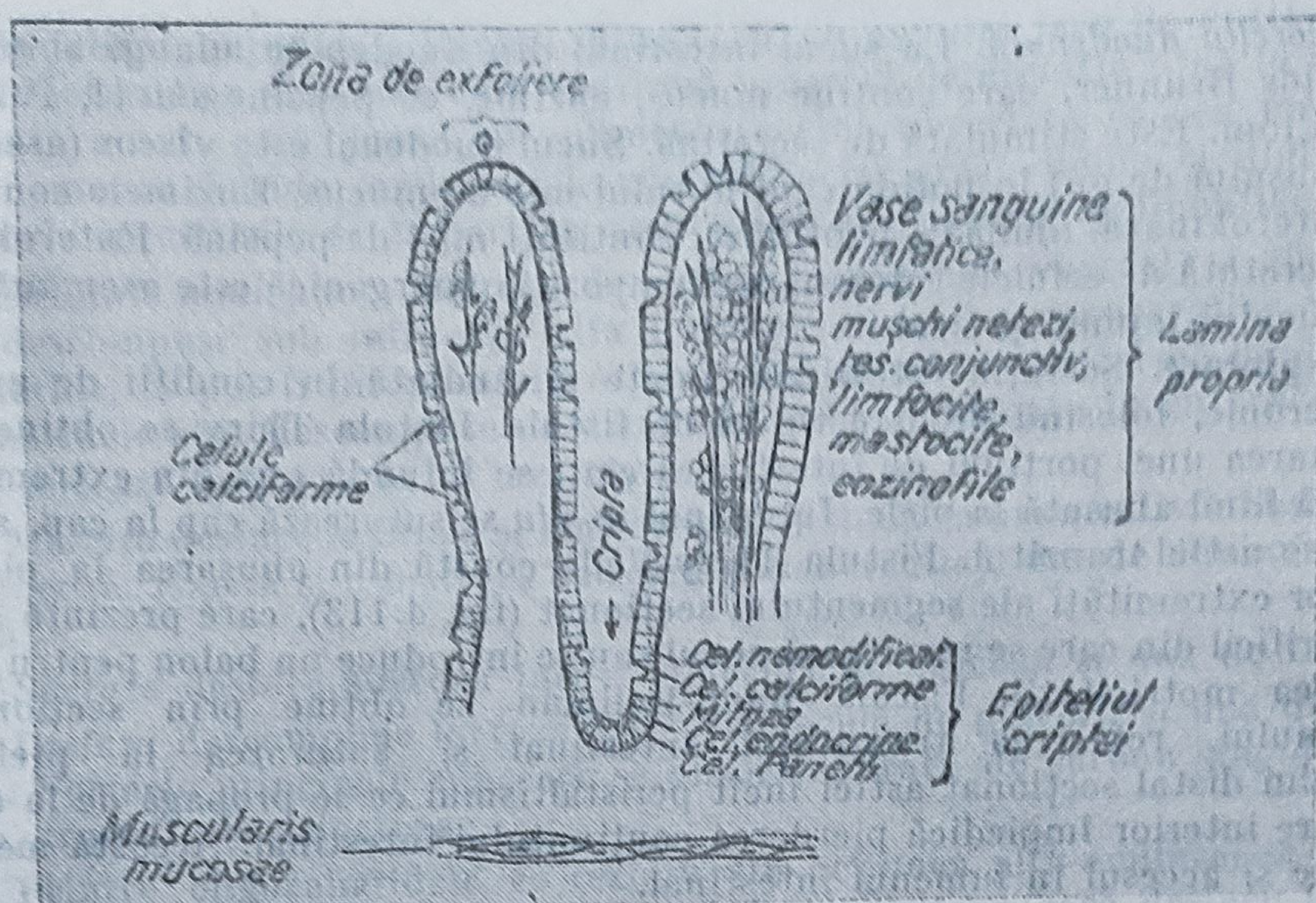


Fig. 4.112 — Celule epiteliale intestinale.

Celulele exfoliate se regenerează în aceeaşi măsură, printr-un *feedback*. Regenerarea începe în cripte, de unde celulele migrează spre vîrful vilozităţilor. Poziţia celulei în cripte şi pe vilozităţi este determinată de vîrsta ei (Alpers şi colab., 1973). Microvilozităţile se formează în măsura migrării, crescînd în înălţime şi subţiindu-se. Creşte şi activitatea enzimelor de o sută de ori.

La şobolan, la care ciclul proliferativ este mai scurt (10 ore) şi vilozităţile sînt mai mici.

Turnover-ul proteinelor din mucoasa intestinală este cel puţin dublu faţă de alte ţesuturi în general. Prin exfoliere se elimină în lumenul intestinal o cantitate de 50 g proteine, considerînd că ele constituie 20% din compoziţia lor celulară. Pentru regenerarea epitelială a intestinului subţire sînt necesare 36 g proteine. Din totalul de 285—340 g de proteine sintetizate în organismul uman pe zi, pentru sinteza din intestin revin 11%. În circuitul metabolic de sinteză a proteinelor din epiteliul intestinal reintră şi o parte din cele ce parvin din celulele exfoliate, după ce au fost supuse şi ele procesului de digestie şi absorbţie. La structurarea proteinelor din epiteliul intestinal participă alături de aminoacizii plasmatici şi cei luminali, proveniţi din digestie.

Formarea sucului intestinal şi digestia de membrană. Sucul intestinal este compus din lichidul secretat de epiteliu şi din enzimele eliberate de enterocitele care se exfoliată şi se dezagregă în lumenul intestinal, asigurînd digestia extracelulară, luminală. Există şi o digestie în marginea „în perie" a enterocitelor columnare. Sucroza şi maltoza au putut fi chiar vizualizate ca particule de 60 Å ataşate pe suprafaţa microvilozităţilor. Digestia din marginea „în perie" a celulelor columnare se numeşte de contact sau mai exact de membrană, deoarece în cea de contact poate fi inclusă şi acţiunea digestivă a fermenţilor pancreatici ce se aliniază pe mucoasa intestinală. Sucul intestinal fără celule exfoliate nu conţine enzime. Celulele columnare servesc şi la absorbţia intestinală.

Secreția duodenală. La sucul intestinal din duoden se adaugă și secreția glandelor Brunner, care conține mucus, enzime, ca pepsinogen II, PG II și diferiți ioni. Este stimulată de secretină. Sucul duodenal este vîscos (asemănător albușului de ou) în pofida conținutului mic de mucus. Enzimele conținute sînt enterokinaza, amilaza, peptidaze, cantități mici de pepsină. Enterokinaza este secretată de celulele columnare. Compoziția anorganică este asemănătoare cu a sucului jejunal și ileal.

Explorare. Secreția intestinală poate fi studiată în condiții de experiment cronic, folosind diferite tipuri de fistule. Fistula Thiry se obține prin secționarea unei porțiuni de intestin căreia i se înfundă una din extremități, cealaltă fiind abușată la piele. Intestinul *in situ* se sutureaza cap la cap, asigurîndu-se astfel tranzitul. Fistula Thiry-Vella constă din abușarea la piele a ambelor extremități ale segmentului secționat (fig. 4.113), care prezintă astfel două orificii din care se recoltează sucul sau se introduce un balon pentru înregistrarea motricității. Fistula Mann-Bollman se obține prin secționarea intestinului, refacerea tranzitului intestinal și suturarea la piele a capătului distal secționat astfel încît peristaltismul ce se propagă de la exterior spre interior împiedică pierderea conținutului intestinal. Această metodă permite și accesul în lumenul intestinal.

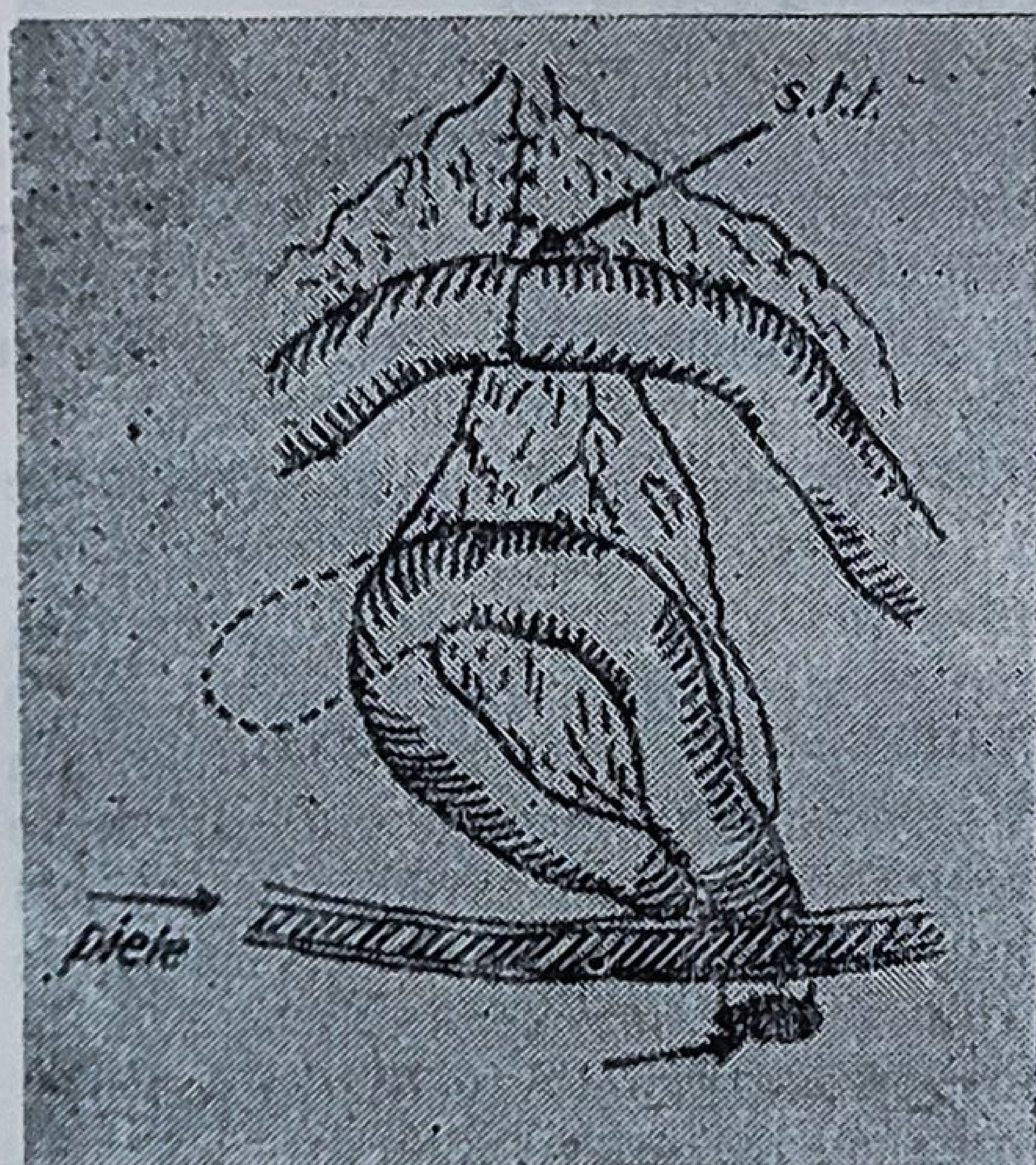


Fig. 4.113 — Ansa Thiry-Vella și Thiry (ultima marcată cu o linie întreruptă).

La om, analiza conținutului duodenal și intestinal poate fi efectuată printr-o sondă lungă și subțire (Miller-Abbot). Aspectul mucoasei intestinale poate fi inspectat prin endoscopie, cu ajutorul fibroscopului.

COMPOZIȚIA SUCULUI INTESTINAL

Sucul intestinal (*succus entericus*) conține substanțe anorganice și organice (enzime eliberate din enterocitele columnare, mucus secretat de celulele caliciforme din jejun și ileon și de glandele Brunner). Sucul duodenal, jejunal și ileal este un lichid mai mult sau mai puțin vîscos.

Substanțele anorganice sînt Na, K, Ka^{++}, Cl^-, Cl_3H^-.

Substanțele organice sînt reprezentate prin enzime și mucus.

Duodenul, jejunul și ileonul eliberează un evantai larg de enzime. Cele mai caracteristice sînt cele care continuă procesul de digestie pînă la formele elementare sub care principiile alimentare sînt absorbite în cea mai mare parte : monozaharide, aminoacizi, glicerol, acizi grași, mono- și digliceride. Enzimele intestinale se împart în amilolitice, proteolitice și lipolitice.

Enzimele amilolitice. Hidrații de carbon, amidonul (vegetal) și glicogenul sînt descompuși sub influența alfa-amilazei salivare și pancreatice pînă la dizaharide, ce pot fi introduse în organism și ca atare sub formă de dulciuri. Dizaharidele sînt descompuse de dizaharidazele sintetizate în enterocit, maltaza, sucraza (invertaza) și lactaza.

Maltaza desface maltoza și maltotrioza în două sau respectiv trei molecule de glucoză. Există și o maltază salivară și pancreatică, dar de minimă importanță.

Sucraza desface sucroza într-o moleculă de glucoză și una de fructoză.

Lactaza descompune lactoza într-o moleculă de glucoză și una de galactoză. Formele principale sub care se absorb hidrații de carbon sînt deci glucoza, fructoza și galactoza.

Printre oligozaharidele ce rezultă din acțiunea alfa-amilazei se numără și dextrinele. Acestea sînt descompuse de izomaltază care desface legătura 1-6-glicozidică.

Secreția celor trei dizaharidaze, maltaza, sucraza și lactaza este stimulată de secretină și de colecistokinină (CCK), dar aceasta din urmă acționează prin spălare. Efectul CCK este crescut de bilă.

Capacitatea celulelor de a secreta enzime prezintă o anumită plasticitate, adică se poate modifica în funcție de natura alimentației. Aportul excesiv de sucroză și fructoză crește secreția de maltază și sucrază. Factorul comun de stimulare este fructoza. Glucoza și galactoza nu au efect.

Există și deficiențe enzimatice ale dizaharidelor. Cea mai frecventă este cea a lactazei, manifestată prin intoleranță la lapte, ce poate fi ereditară sau, mai des, cîștigată. Apare mai frecvent după vîrsta de cinci ani. Rar sînt prezente deficiențe de izomaltază și maltază. Uneori deficiențele enzimatice sînt combinate.

Enzime proteolitice. Intestinul conține ca enzime proteolitice peptidaze (erepsine) ce se adresează di-, tri- și tetrapeptidelor, produși finali fiind *aminoacizii*, forme sub care se absorb cea mai mare parte din proteinele ingerate. pH-ul lor optim de acțiune este în jur de 8. Peptidaze sînt leucinaminopeptidaza glicil-leucindiaminopeptidaza și alte enzime asemănătoare. Există și enzime intestinale cu altă semnificație, ca fosfataza acidă, alcalină ș.a.

Enterocitele produc și nucleaze, ce descompun acizii nucleici în mononucleotide, nucleotidaze, ce descompun mononucleotidele în nucleozide (deoxiriboză sau riboză + baze purinice și pirimidinice și acid fosforic), nucleozidaze, ce descompun nucleozidele în deoxiriboză sau riboză, baze purinice și pirimidinice, forme simple ce sînt absorbite prin transport activ (vezi fig. 4.94).

Lipaza intestinală. Contribuie la desfacerea lipidelor în digliceride, monogliceride, acizi grași și glicerol, produși finali ce sînt absorbiți.

Mecanismul de stimulare a secreției intestinale

Reglarea nervoasă. Secreția intestinală este stimulată pe cale nervoasă, prin excitanți mecanici, și pe cale umorală. Stimulul principal al secreției intestinale este cel mecanic, prin distensia pereților și excitațiile produse de celuloza din alimente conținută în vegetale (pîine integrală, mămăligă ș.a.). Reacția secretoare este realizată prin tensio- și mecanoreceptorii pereților intestinali, prin intermediul plexului submucos (Meissner) și al celui mienteric (Auerbach).

Efectul excitației mecanice poate fi dovedit prin destindere cu ajutorul unui balon a unei anse intestinale izolate, ce provoacă o secreție abundentă.

Inervația extrinsecă are o influență puțin importantă. Parasimpaticul este un excitator slab. Simpaticul este inhibitor.

Experimental, acest efect poate fi evidențiat prin desimpatizare. El reiese atît din posibilitatea de a obține un efect parasimpatic (vagal) evident doar după o denervare simpatică, cît și din experiențe efectuate de Moreau, care a izolat intestinul prin legături în trei compartimente, în care se colectează secreție intestinală. Dacă porțiunea mijlocie se deconectează de aferențele simpatice, aici se acumulează cea mai mare cantitate de suc intestinal. Interpretarea acestei experiențe impune însă o anumită rezervă în legătură cu vasodilatația produsă de simpatectomie, care ar putea fi în realitate cauza hipersecreției.

Reglarea umorală. *Secretina* este un ușor stimulator al glandelor Brunner și Leiberkühn. Astfel se explică secreția produsă de contactul mucoasei duodenale cu acidul clorhidric, care stimulează secretina. Tot pe calea secretinei acționează prin intermediul acidului clorhidric și substanțele acidosecretoare, ca gastrina, histamina sau ceruleina. În secreția intestinală au fost incriminați hormoni ca duocrinina și enterocrinina (Nasset), ce nu au putut fi însă identificați ca atare. Secreția intestinală este inhibată de GIP și de enteroglucagon.

DIGESTIA CHIMICĂ ÎN INTESTINUL GROS ȘI FORMAREA MATERIILOR FECALE

Intestinul gros este format din cec, de care este anexat apendicele, colon ascendent, transvers, descendent și sigmoid, care se continuă cu rectul și anusul. Alimentele trec prin ileon în intestinul gros prin joncțiunea ileocecală. Intestinul gros prezintă față de intestinul subțire o serie de particularități structurale. Astfel, musculatura longitudinală este mai dezvoltată și organizată în fascicule (*taenia coli*). Acestea sînt mai scurte decît mucoasa, motiv pentru care de-a lungul intestinului gros apar segmente de strangulații (haustre). Pe mucoasă nu se mai disting vilozități. Pe suprafața mucoasei și în formațiunile glandulare se află *celule caliciforme* ce secretă mucus (fig. 4.114) Dispar și celulele Paneth. Intestinul gros nu secretă enzime. Canalul anal este acoperit de un epiteliu mucos stratificat necolumnar.

În intestinul gros se continuă prelucrarea chimică a chimului alimentar, care se transformă în materii fecale. Prin orificiul ileo-cecal trec în intestinul gros, în decurs de 24 ore, aproximativ 400 ml de chim, care se transformă în materii fecale, eliminate zilnic în cantitate de aproximativ 150 g, ce variază mult, în funcție de natura alimentației.

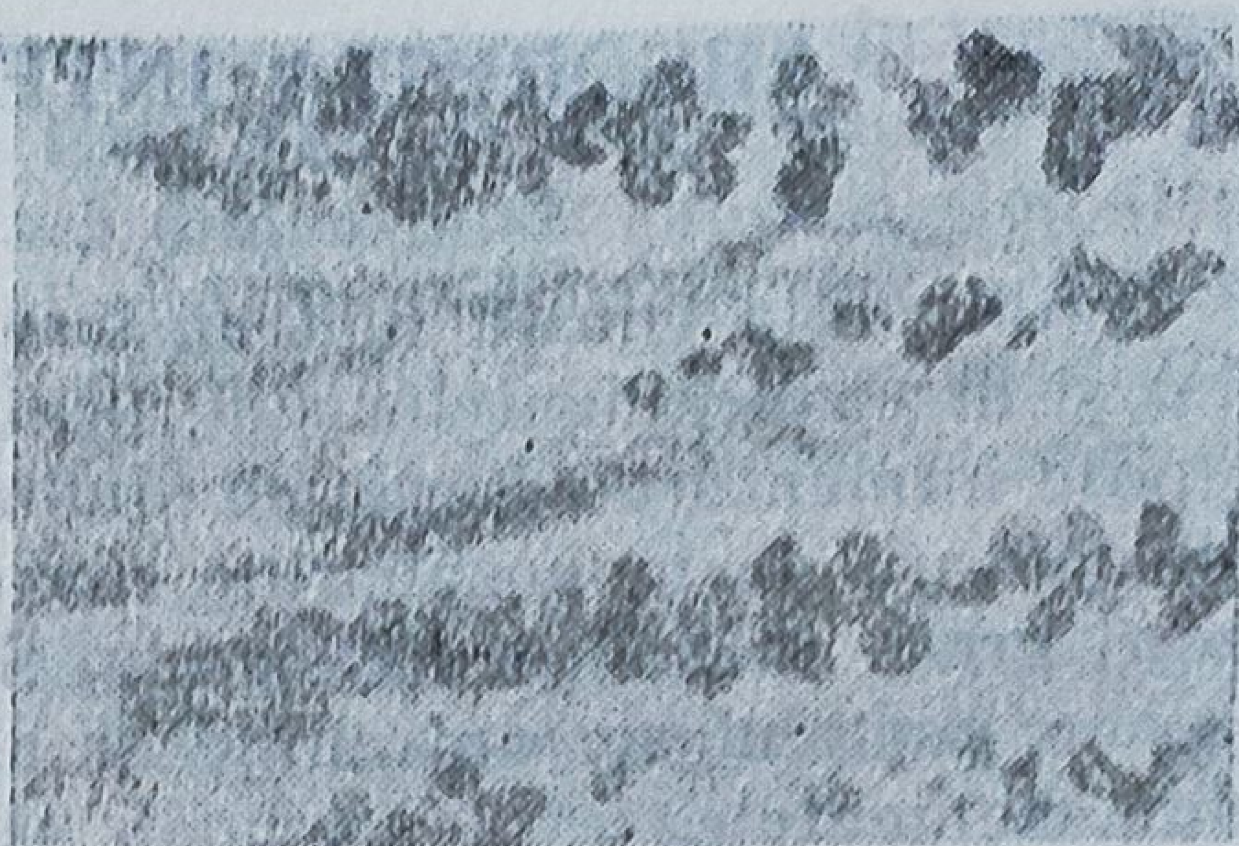


Fig. 4.114 — Celule caliciforme din intestinul gros (A. Bordeianu).

Reducerea cantității conținutului intestinal rezultă din absorbția apei din chim care are loc în special la nivelul cecului și al colonului ascendent. Prin intestinul gros pot fi absorbite glucoza, dacă este încă prezentă la acest nivel, ca și săruri minerale. Din intestinul gros se elimină zilnic prin *flatus* o cantitate de 1 000 ml gaze. Ele sînt formate din bioxid de carbon, azot, hidrogen sulfurat, mercaptan, metan și oxigen. Intestinul gros conține reziduuri alimentare, formate în special din celuloză, ce se elimină prin scaun. Astfel se explică de ce printr-o alimentație vegetală se formează o cantitate mai mare de fecale. Laptele crește masa materiilor fecale prin formarea de compuși fosfo-calcici neabsorbabili.

Lipidele pe care le conțin fecalele, sînt de natură endogenă. Colesterolul, lecitina și stercobilina rezultă din bilă. Calciul, fosforul și magneziul provin din alimente și din epiteliul exfoliat. Fierul este îndeosebi exogen.

Culoarea materiilor fecale este determinată de prezența stercobilinei.

La resturile alimentare se adaugă produse de secreție, leucocite, celule epiteliale descuamate și o mare cantitate de bacterii (9% din masa materiilor fecale) care se dezvoltă în intestin. Bacteriile din intestinul gros intervin în procesele de fermentație și putrefacție, în sinteza unor vitamine din grupul B, acid folic (antibioticele administrate oral împiedică acest proces, mai ales sinteza acidului folic și a biotinei).

Printr-un proces de descompunere bacteriană și decarboxilare, *triptofanul* este transformat în *scatol* și mai departe în *indol*, substanțe toxice care contribuie (alături de mercaptan și hidrogen sulfurat rezultat din descompunere bacteriană a cistinei) la mirosul caracteristic al fecalelor. O parte din scatol și indol sînt absorbiți fiind transformați la nivelul ficatului, prin combinare cu acid sulfuric și potasiu, în indoxil-sulfat de potasiu sau *indican*, substanță netoxică, ce se elimină prin urină. Scatolul și indolul pot fi, în cantitate mai mică, conjugați cu acidul glicuronic, rezultînd acidul scatoxilglicuronic și indoxiglicuronic.

Tirozina poate fi transformată prin dezaminare bacteriană, oxidare și reducere în *cresol*, din care rezultă *fenolul*. Cresolul și fenolul pot fi produși și prin decarboxilare, tirozina transformîndu-se inițial în tiramină. Tot prin decarboxilare bacteriană, *alanina* se transformă în *etilamină*, *histidina* în *histamină*, *lizina* în *cadaverină* și *arginina* în *putrescină*.

ABSORBȚIA INTESTINALĂ

Absorbția constă în transferul substanțelor alimentare, în primul rînd, dar și al medicamentelor ș.a., prin mucoasa digestivă în mediul intern. Principiile alimentare energetice sînt absorbite după transformarea lor în formă elementară de monozaharide sau dizaharide, aminoacizi sau peptide scurte, acizi grași, mono- și digliceride. Sărurile minerale sînt absorbite prin mecanisme particulare, antrenînd și apa. Prin absorbție parvin în organism și oligoelementele.

Organul selectiv al absorbției este intestinul subțire.

Unele substanțe pot fi absorbite și în cavitatea orală. Această cale este folosită în administrarea unor medicamente, ce au astfel și o acțiune rapidă, ca trinitrina (nitroglicerina). Alcoolul este absorbit în stomac și intestin dar în cantitate mică și în cavitatea bucală, din cauza tranzitului rapid. Esofagul este puțin capabil de absorbție. În stomac pot fi absorbite apa, bioxidul de carbon și unele medicamente. Există și o absorbție parenterală. Absorbția are loc și în intestinul gros. Rămîn însă puține substanțe nutritive neabsorbite la acest nivel. Se absorb în special săruri minerale. Posibilitatea de absorbție prin colon este folosită pentru clisme alimentare sau medicamentoase.

Intestinul subțire prezintă și o structură specializată pentru absorbție. Absorbția în duoden, jejun și ileon este favorizată de structuri care măresc suprafața de contact cu chimul, valvulele conivente, vilozitățile intestinale și microvilozitățile.

Absorbția are loc prin procese chimice și fizice, ajutate de pompa mecanică pe care o reprezintă contracțiile vilozităților intestinale, datorită prezenței musculaturii striate și a vasului chilifer central, prin care se absorb lipidele.

Absorbția presupune transportul printr-o serie de obstacole de importanță diferită : un strat de lichid luminal (1 mm), imobil, organizat pe suprafața mucoasei, glicocalixul, format din polizaharide acide sintetizate de enterocite, ce acoperă membrana „în perie" a celulelor cilindrice, membrana apicală („în perie"), citoplasma, membrana bazo-laterală, peretele capilar sau limfatic. Un transfer are loc și printr-un spațiu intercelular.

Membrana enterocitului are structură lipido-proteică, prin care transportul are loc *pasiv* (prin presiune hidrostatică, osmotică, difuziune, potențial electrochimic) datorită diferențelor dintre lumenul intestinal, citoplasmă, enterocitele și lichidul interstițial, fără consum de energie, și prin transport *activ*, prin consum de energie, cu ajutorul unor transporturi.

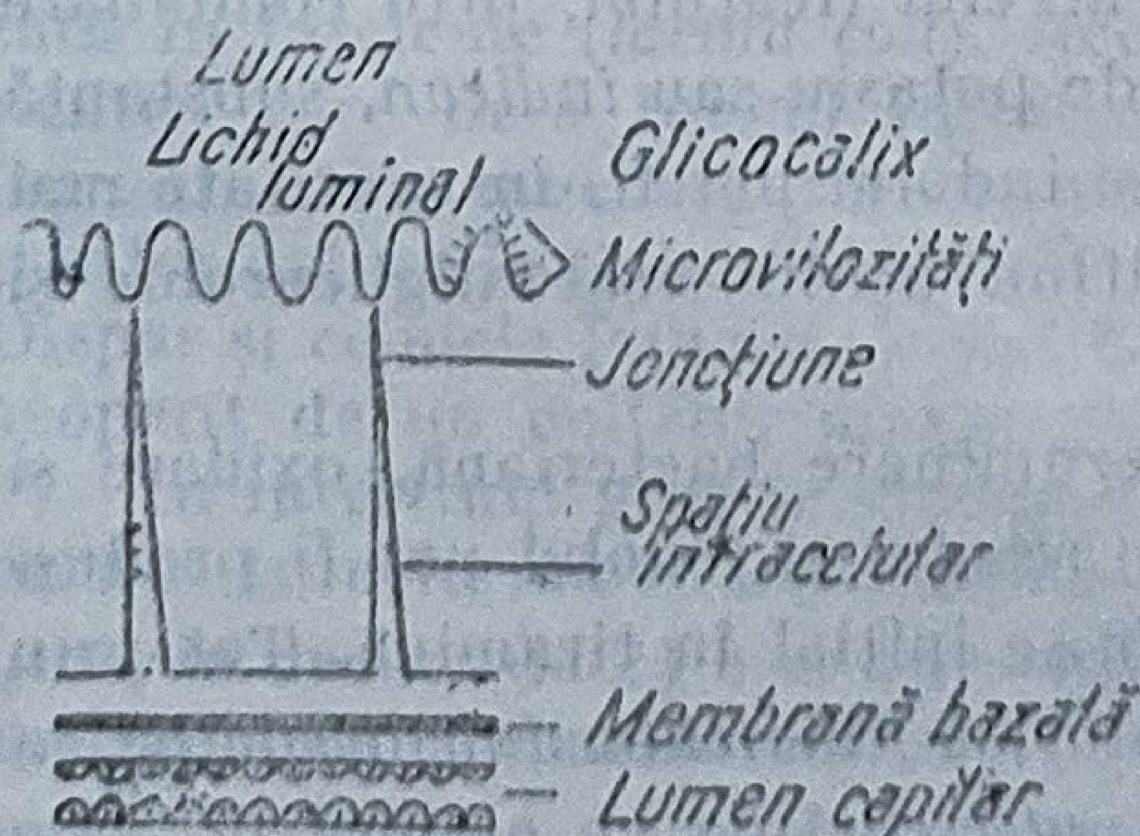


Fig. 4.115 — Straturile pe care le străbate o substanță absorbită din lumenul intestinal pînă în capilar.

Transferul pasiv. *Presiunea hidrostatică.* Are un rol important în transferul intestinal al apei și substanțelor dizolvate. Este crescută de contracțiile intestinale, în special de cele de segmentare. Dacă dimensiunea substanțelor dizolvate este prea mare, ele nu sînt antrenate și se deplasează doar apa, printr-un proces de *ultrafiltrare.* O creștere a presiunii hidrostatice prin expansiunea masei sanguine poate determina un transfer invers de lichid, spre intestin din patul vascular.

Presiunea osmotică. Presiunea osmotică este dezvoltată de substanțele aflate în soluție. Dacă de o parte și de alta a unei membrane semipermeabile există o diferență de concentrație, apa se deplasează în direcția presiunii osmotice mai mari, cu o tendință de a o egaliza. Presiunea osmotică depinde de numărul particulelor dizolvate și nu de masa lor. Aceeași masă dispersată în particule mai mici dezvoltă o presiune osmotică mai mare, datorită mișcărilor browniene mai rapide pe care le au particulele cu inerție mai mică. Și numărul lor este mai mare. Fiecare substanță dezvoltă o presiune osmotică aparte. Forța acesteia poate fi măsurată prin presiunea necesară pentru a menține la volum egal două medii despărțite printr-o membrană.

Difuziunea. Difuziunea constă în procesul pasiv de egalare a concentrației unor substanțe ce poate avea loc și printr-o membrană permeabilă. Difuziunea se datorește mișcării *browniene.* Substanțele dizolvate se deplasează dinspre partea cu concentrație mai mare spre cea cu concentrație mai mică. Difuziunea prin membrană depinde de dimensiunile moleculelor și proprietățile membranei. Substanțele liposolubile (O_2, CO_2, alcool) difuzează ușor. Raportul dintre proprietățile membranei și ale solvenților, de care depinde difuziunea, este definit prin *coeficientul de solubilitate.*

Potențialul electrochimic. Transferul prin membrane este influențat și de gradientul electric de potențial dintre soluții. Cationii se îndreaptă spre compartimentul negativ și anionii invers, realizînd echilibrul de membrană *Gibson-Donnan.* Transferul are loc prin *difuziune.*

Transferul activ. Prin difuziune și difuziune facilitată deplasarea este îndreptată spre concentrații mai mici, „la vale". Difuziunea *facilitată* constă în transportul unei substanțe „la vale", în sensul gradientului de concentrație, dar ajutat de o reacție chimică, difuziunea devenind mai rapidă. Transportul spre mediul cu concentrație mai mică este astfel facilitat. Acest proces survine, de exemplu, în transferul membranal al glucozei sau fructozei. Există și o deplasare „la deal", adică împotriva gradientului de concentrație și de potențial, cu ajutorul unor „pompe" realizate prin diferite mecanisme. Acest proces de transfer activ se aplică sodiului, glucozei și altor substanțe. Transportul poate avea loc cu ajutorul unui transportor, ce se combină cu substanțele transportate. Același transportor poate fi folosit de mai multe substanțe, ca, de exemplu, de grupe de aminoacizi, cum poate fi demonstrat prin competiția ce există între ele, o substanță împiedicînd transportul alteia. Transportul activ al glucozei este cuplat cu al sodiului în sensul că se condiționează reciproc, aspect valabil și necesar mai mult pentru glucoză. Transportul activ are loc cu un consum de energie furnizat de ATP. Există și alte mecanisme de transport activ.

Absorbția intestinală necesită un transport prin două membrane cea apicală, marginea „în perie" cu microvilozități, și cea bazo-laterală. Rolul lor în mecanismul de transport transepitelial este diferențiat.

Rolul vilozităților. Vilozitățile intestinale sînt prelungiri luminale ale mucoasei în formă de deget, de o lungime de cca 1 mm. În structura lor intră un strat de celule cilindrice, un vas chilifer central, arteriole, capilare, vene și elemente contractile. Chiliferul central este o cale terminală limfatică care colectează limfa. Aceasta se varsă în canalul toracic drept cu un debit de 100—200 ml/h. Fluxul limfatic intestinal crește în decursul absorbției.

În chiliferul central se absorb 60% din lipide. Restul de lipide sînt absorbite în sînge, ca și glucidele și aminoacizii. Sîngele din teritoriul intestinal este preluat de circulația portală.

În afară de rolul de a mări suprafața intestinului, vilozitățile contribuie activ la absorbție prin contracțiile ce apar în timpul digestiei, datorită *musculaturii netede* care intră în structura lor. Contracția acestei musculaturi determină evacuarea în circulația limfatică și sanguină a conținutului vilozităților. Stimulul contracției poate fi local, mecanic sau chimic umoral, adică prin substanțe aduse de sînge, și prin sistemul nervos vegetativ.

Stimularea mecanică poate fi demonstrată prin contracția ce urmează după excitarea bazei vilozităților cu un fir de păr. Astfel se explică de ce absorbția este favorizată de ingestia de pîine integrală, mămăligă sau alte alimente cu conținut mare de fibre vegetale, celuloză ș.a. excitanți mecanici ce stimulează și secreția intestinală. Mecanismul este local, realizat prin plexul Meissner.

Stimularea locală chimică a contracției este produsă de diferiți componenți ai chimului. Stimulatori mai deosebiți sînt peptonele, drojdia de bere, acizii biliari, histamina.

Sistemul nervos vegetativ acționează prin intermediul neuromediatorilor. Noradrenalina inhibă contracțiile și adrenalina le stimulează. Acetilcolina stimulează inițial și blochează apoi contracția vilozităților.

Vilikinina. Contracția vilozităților este stimulată și de un principiu activ circulant, de un hormon, vilikinina (Kokas și Ludany, 1933). Existența lui a fost descoperită prin mișcările vilozităților, observate cu o lupă cu mărire de cca 40 ori, ce apar dacă se perfuzează la un animal „à jeun" sîngele de la unul ce se află în plin proces digestiv. Extractele de vilikinină pot fi obținute din mucoasa intestinală. Cele din mucoasa duodenală sînt mai puțin active. Vilikinina este stimulată de HCl. După alimentare sau instilare de HCl în duoden și urina poate avea acțiune vilikinetică, prin „urovilikinină". Efectul vilikininei nu diferă după specii.

Deși acest hormon a fost perseverent studiat din 1933 pînă azi, nu a fost încă identificat chimic. S-au obținut totuși unele fracțiuni de substanță mai activă. Se presupune că este un hormon polipeptidic (Kokas și colab., 1980).

Și alte peptide implicate în funcțiile gastro-intestinale, ca bombezina, gastrina, CCK, au calitatea de a contracta vilozitățile, cu efect însă mai slab. Cel mai apropiat efect de vilikinină îl are metenkefalina și alfa-endorfina.

Microvilozitățile prezente la polul apical (luminal) al celulelor cilindrice, formînd marginea „în perie", contribuie la digestie și absorbție prin mărirea suprafeței de contact, ca și prin conținutul lor bogat în enzime. Sînt și ele capabile de a se contracta deoarece în structura lor au fost identificate elemente de miozină și actină (fig. 4.116).

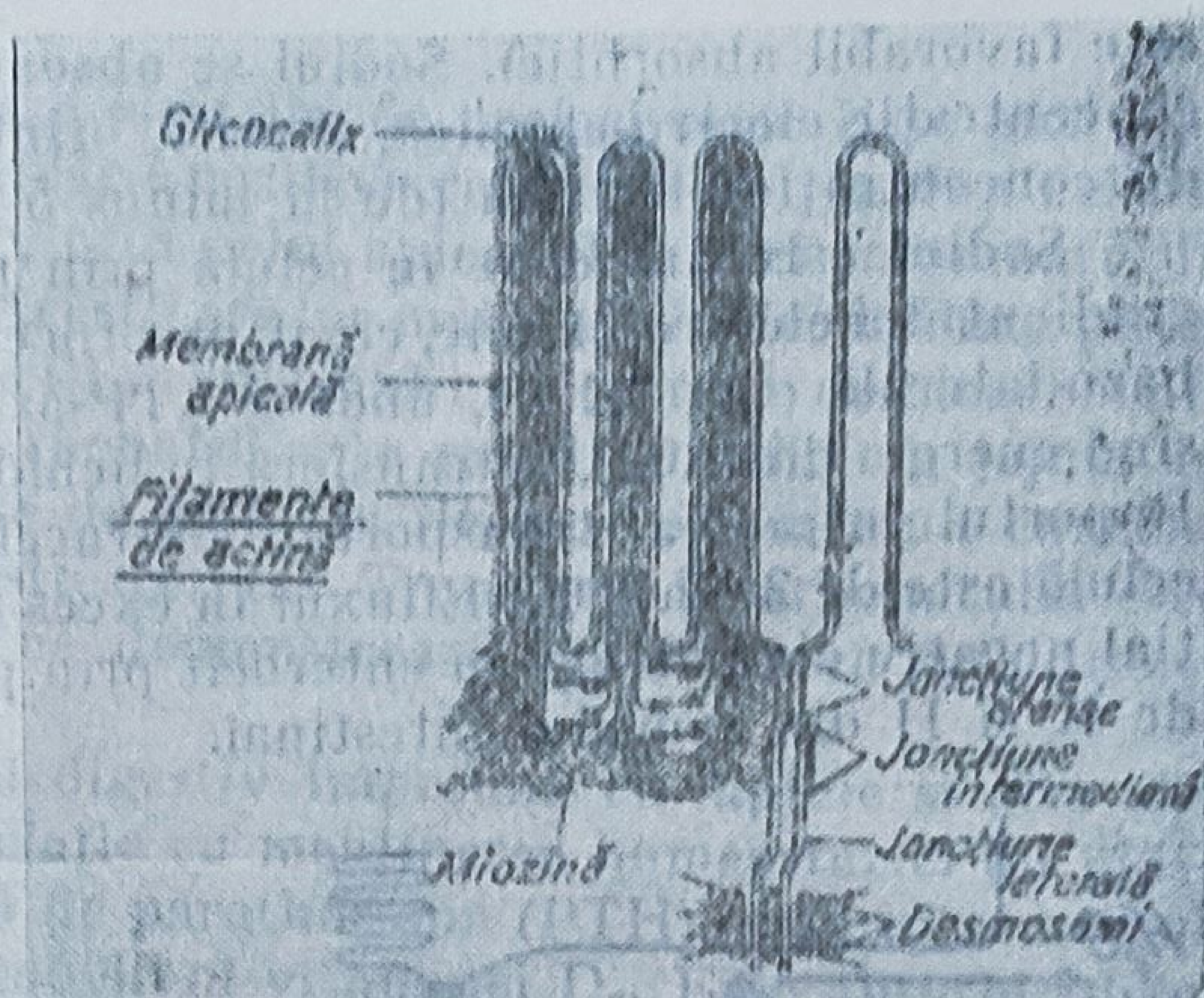


Fig. 4.116 — Elementele contractile din microvilozități.

ABSORBȚIA APEI ȘI A ELECTROLIȚILOR

Intestinul are un rol important în economia apei și electroliților. Absorbția este reglată astfel încît asigură în condiții normale o anumită consistență materiilor fecale și contribuie la constanța unor componenți plasmatici.

În intestin circulă zilnic o cantitate de 5—10 litri apă, 1,5—2,5 litri cea ingerată, restul din secreții digestive, salivă (1,5 litri), suc gastric (1—1,5 litri), suc pancreatic (0,2—0,8 litri), bilă (0,5 litri) la care se adaugă 1—2 litri de secreție intestinală. În colon ajung doar 0,4 litri chim, din care rămîn 150 g de fecale.

Apa se absoarbe pasiv, urmînd concentrațiile osmotice ale electroliților, în special în porțiunea superioară a intestinului. Lichidul postprandial ce parvine din stomac poate avea osmolaritate diferită dar este mai degrabă hipertonic, datorită secrețiilor ce se adaugă și prezenței produșilor de digestie care dezvoltă o anumită presiune osmotică. În duoden sau jejunul superior conținutul intestinal devine izoton și rămîne astfel în restul intestinului subțire. Unii ioni în exces (Mg^{++}, $SO_4^{=}$) se absorb mai greu și realizează astfel o hiperosmolaritate ce menține în intestin un surplus de apă. Conținutul intestinului gros este hiperton.

Absorbția apei are loc rapid. După ingestia unui litru de apă jumătate se absoarbe în jumătate de oră. Transferul apei are loc prin *canalele intercelulare* ce reprezintă 0,1% din suprafața epiteliului mucos, evitînd calitățile hidrofobe ale enterocitelor. Apa antrenează diferiți solvenți, ureea și alți componenți neelectrolitici, dacă greutatea lor moleculară nu depășește 180 daltoni. Apa este antrenată osmotic în spațiul intercelular, datorită pompei de sodiu din membrana laterală a celulei cilindrice, ca și, mai puțin, de glucoză care creează un gradient favorabil acestui transport. Transferul apei și al electroliților prin mucoasa digestivă este influențat de diferiți hormoni, apa fiind absorbită în general în consens cu retenția hidrică de la nivelul nefronului. Intestinul participă astfel la homeostazia hidrică.

Sodiul, ca și apa și alți electroliți, are un flux bidirecțional, mai intens în porțiunea superioară, în duoden și în jejun, și mai slab în ileon. Bilanțul

este favorabil absorbției. Sodiul se absoarbe *pasiv*, conform unui gradient de concentrație electro-chimică, și *activ*, printr-o pompă, împotriva unui gradient de concentrație electrică (de la minus 5—10 mV în lumen față de seroasă).

Sodiul este antrenat în celulă prin polul apical pasiv, la vale, conform gradientului electro-chimic, creat de procesul activ de transfer prin membrana bazo-laterală (fig. 4.117), unde o ATP-ază Na-K (inhibată de oubaină), folosind energia din ATP, îl transferă în lichidul interstițial și de aici în circulație. Raportul între Na transportat extracelular și K introdus de ATP-ază în celulă este de 3 Na/2 K. Efluxul în exces de Na creează intracelular un potențial negativ care atrage în enterocit prin polul apical, alături de Na, și cationi de K și H din lumenul intestinal.

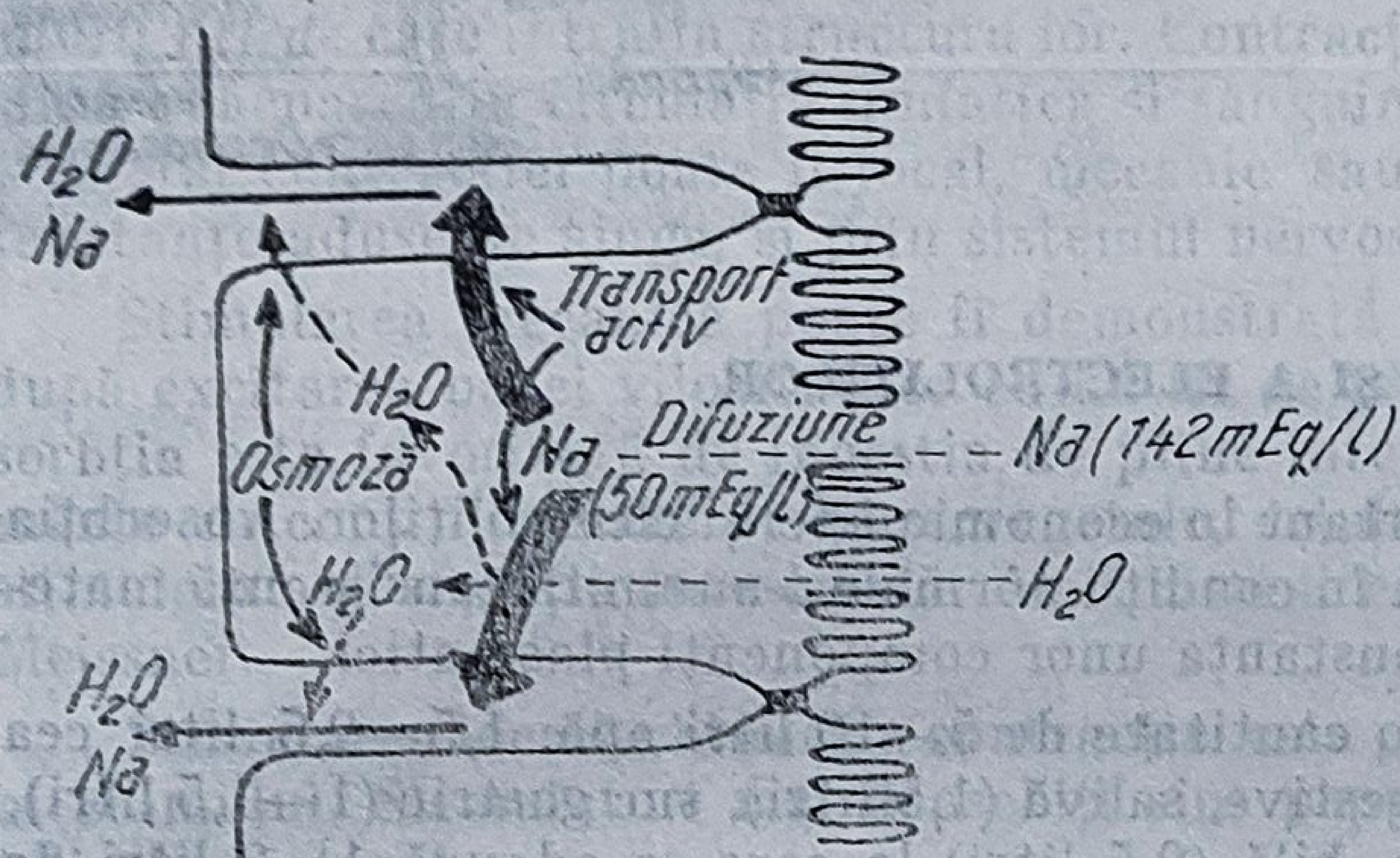


Fig. 4.117 — Absorbția sodiului (Guyton, 1976).

În absorbția intestinală a sodiului intervine la polul apical și un mecanism corelat cu glucoza și galactoza prin *simport* (cotransport) cu ajutorul unui transportor comun cu două *locusuri*, unul pentru glucoză și galactoză, care se concurează, și altul pentru sodiu.

Un transport are loc și la nivelul *colonului*, cu toată deosebirea structurală a mucoasei. În colon, odată cu înaintarea conținutului, concentrația de K devine în cele din urmă mai mare decît cea de Na, concomitent cu scăderea cantității de apă. Crește și gradientul electric, suprafața seroasă devenind mai pozitivă.

Absorbția sodiului (la șobolan) este proporțional mai mare dacă este ingerat în cantitate mai mică (Edmonts, 1967), deoarece hiponatremia stimulează secreția de aldosteron care ajută această reabsorbție și elimină un exces de K^+ și de H^+.

Potasiul este introdus prin polul apical, ca și Na și H, datorită potențialului intracelular negativ creat de eliminarea excesivă de sodiu prin membrana bazo-laterală. Absorbția lui concurează pe cea de Na și H, prin calitatea lor de cationi. Ionul de K este însă mai greu absorbit deoarece se află intracelular în concentrație mai mare. ATP-aza Na/K din polul bazal crește această concentrație. În jejun și ileon K se absoarbe printr-un mecanism de transport „la vale“ ce începe cînd concentrația luminală este cu 1—2 mEq/l mai mare decît cea a plasmei. În colon, predomină secreția de K. Pentru ca K să poată fi absorbit în colon este nevoie de un gradient de concentrație lumen-sînge mult mai mare decît în intestinul subțire.

Clorul se absoarbe în mare măsură alături de Na, pe care îl însoțește în general. În calitate de anion are și un drum lîngă CO_3H^- și PO_4^-, cu care însă

se și concurează în virtutea încărcării electrice de același sens. Este antrenat în spațiul intercelular datorită încărcării pozitive realizată de Na. S-a descris și un transfer activ de Cl^- „la deal“, prin polul apical al celulei columnare, în pofida gradientului electro-chimic. Acesta are loc mai mult în ileon și mai puțin în jejun. În ileon absorbția activă de Cl se cuplează cu o secreție de bicarbonat. Peste o anumită concentrație, bicarbonatul este rapid absorbit în jejun, în schimbul unei secreții intraluminale de acid. În ileon și colon, cînd concentrația de CO_3H^- este mică, acesta este secretat. Transferul bicarbonatului este împiedicat de *acetazolamidă*, ceea ce demonstrează participarea anhidrazei carbonice la sinteza lui.

Calciul este introdus în tractul digestiv împreună cu laptele și alte alimente și este absorbit activ, în corelație cu menținerea homeostaziei lui plasmatice. Absorbția lui este stimulată de parathormon (PTH), prin intermediul 1-25-dihidroxicolecalciferolului, metabolit al vitaminei D_3. Este absorbit doar calciul solubil. Mulți din compușii lui sînt insolubili (săruri de bicarbonat, fosfor, combinați cu acidul fitic sau cu acizii grași) și ca atare inabsorbabili. Prezența unor agenți chelatici (citrat, glucuronat) pe suprafața mucoasei îi inhibă absorbția. Absorbția calciului este ajutată de acizii biliari.

Magneziul fiind un ion intracelular se absoarbe greu, datorită gradientului de concentrație nefavorabil. Absorbția începe tardiv după ingestie și durează mult, fiind uniformă în tot intestinul. Absorbția nu este corelată cu necesitățile organismului. O parte din Mg intestinal provine din epiteliul descuamat. Acesta este fie absorbit fie eliminat prin fecale.

Fosforul se absoarbe pasiv. Este atras în lichidul intercelular de sodiu, conform gradientului de încărcare electrică.

Mecanisme de reglare. Conținutul intestinului, inițial hiperton, se echilibrează osmotic în porțiunea proximală, unde soluțiile hipertone se absorb mai ușor. Ileonul absoarbe cca 9 litri lichid. Eliminarea de lichid intestinal este împiedicată prin retenție osmotică în plasmă. Cînd gradientul coloid-osmotic plasmă-lumen scade, ca în deproteinizarea masivă (boala Ménétier) apa și electroliții se elimină prin intestin. În relație cu presiunea coloid-osmotică acționează și presiunea hidrostatică a sîngelui. Cînd crește presiunea hidrostatică în capilarele portale crește și secreția de lichid intestinal. La aceasta contribuie deschiderea mai mare a canalelor intercelulare, favorizînd și un transport proteic care scade presiunea coloid-osmotică a plasmei.

Absorbția este stimulată de simpatic, prin intermediul noradrenalinei, printr-un efect asupra absorbției de NaCl.

În absorbția de Na și de apă și eliminarea de K intervin, printr-un mecanism asemănător, prin stimularea unor receptori comuni, mineralo- și glucocorticoizii. Administrarea de glucocorticoizi diminuează diareea produsă de toxina holerică sau de alte cauze.

Acizii biliari cresc în colon secreția fluidă și de electroliți.

Diareea poate fi produsă de factori diferiți (enterotoxine de vibrion holeric, enterotoxine termosolubile de *Esch. coli*, PG_1) care acționează prin intermediul AMPc ; se produce o depleție hidrominerală a organismului. Această diaree poate fi oprită prin inhibarea AMPc sau a unor enzime activate de AMPc în etape inferioare, cum acționează clorpromazina sau berberina, alcaloid extras din plante. Aplicarea clinică a berberinei este însă contraindicată date fiind efectele colaterale grave.

se și concurează în virtutea încărcării electrice de același sens. Este antrenat în spațiul intercelular datorită încărcării pozitive realizată de Na. S-a descris și un transfer activ de Cl^- „la deal", prin polul apical al celulei columnare, în pofida gradientului electro-chimic. Acesta are loc mai mult în ileon și mai puțin în jejun. În ileon absorbția activă de Cl se cuplează cu o secreție de bicarbonat. Peste o anumită concentrație, bicarbonatul este rapid absorbit în jejun, în schimbul unei secreții intraluminale de acid. În ileon și colon, cînd concentrația de CO_3H^- este mică, acesta este secretat. Transferul bicarbonatului este împiedicat de *acetazolamidă*, ceea ce demonstrează participarea anhidrazei carbonice la sinteza lui.

Calciul este introdus în tractul digestiv împreună cu laptele și alte alimente și este absorbit activ, în corelație cu menținerea homeostaziei lui plasmatice. Absorbția lui este stimulată de parathormon (PTH), prin intermediul 1-25-dihidroxicolecalciferolului, metabolit al vitaminei D_3. Este absorbit doar calciul solubil. Mulți din compușii lui sînt insolubili (săruri de bicarbonat, fosfor, combinați cu acidul fitic sau cu acizii grași) și ca atare inabsorbabili. Prezența unor agenți chelatici (citrat, glucuronat) pe suprafața mucoasei îi inhibă absorbția. Absorbția calciului este ajutată de acizii biliari.

Magneziul fiind un ion intracelular se absoarbe greu, datorită gradientului de concentrație nefavorabil. Absorbția începe tardiv după ingestie și durează mult, fiind uniformă în tot intestinul. Absorbția nu este corelată cu necesitățile organismului. O parte din Mg intestinal provine din epiteliul descuamat. Acesta este fie absorbit fie eliminat prin fecale.

Fosforul se absoarbe pasiv. Este atras în lichidul intercelular de sodiu, conform gradientului de încărcare electrică.

Mecanisme de reglare. Conținutul intestinului, inițial hiperton, se echilibrează osmotic în porțiunea proximală, unde soluțiile hipertone se absorb mai ușor. Ileonul absoarbe cca 9 litri lichid. Eliminarea de lichid intestinal este împiedicată prin retenție osmotică în plasmă. Cînd gradientul coloid-osmotic plasmă-lumen scade, ca în deproteinizarea masivă (boala Ménétier) apa și electroliții se elimină prin intestin. În relație cu presiunea coloid-osmotică acționează și presiunea hidrostatică a sîngelui. Cînd crește presiunea hidrostatică în capilarele portale crește și secreția de lichid intestinal. La aceasta contribuie deschiderea mai mare a canalelor intercelulare, favorizînd și un transport proteic care scade presiunea coloid-osmotică a plasmei.

Absorbția este stimulată de simpatic, prin intermediul noradrenalinei, printr-un efect asupra absorbției de NaCl.

În absorbția de Na și de apă și eliminarea de K intervin, printr-un mecanism asemănător, prin stimularea unor receptori comuni, mineralo- și glucocorticoizii. Administrarea de glucocorticoizi diminuează diareea produsă de toxina holerică sau de alte cauze.

Acizii biliari cresc în colon secreția fluidă și de electroliți.

Diareea poate fi produsă de factori diferiți (enterotoxine de vibrion holeric, enterotoxine termosolubile de *Esch. coli*, PG_1) care acționează prin intermediul AMPc ; se produce o depleție hidrominerală a organismului. Această diaree poate fi oprită prin inhibarea AMPc sau a unor enzime activate de AMPc în etape inferioare, cum acționează clorpromazina sau berberina, alcaloid extras din plante. Aplicarea clinică a berberinei este însă contraindicată date fiind efectele colaterale grave.



Un tablou aparte de diaree îl prezintă holera pancreatică sau sindromul Verner-Morrison (diaree apoasă + hipokaliemie + hipo- sau aclorhidrie) produs de un VIP-om, adică de dezvoltarea tumorală a celulelor ce secretă VIP. Aceasta poate fi reprodusă la animale prin infuzie de VIP. De aici rezultă şi un rol al VIP-ului în retenţia hidrominerală în intestin.

ABSORBŢIA GLUCIDELOR

Prin acţiunea enzimelor amilolitice glucidele ajung la forma simplă de monozaharide, sub care se absorb (vezi fig. 4.93). Ele pot fi absorbite în întregul intestin, dar procesul este mai activ în ileon, unde concentraţia formelor absorbabile este mai mare şi enzimele sînt mai concentrate. Şi intestinul gros este capabil să le absoarbă, cale folosită în clismele alimentare.

Viteza de absorbţie a monozaharidelor diferă. Dacă se notează convenţional indicele de absorbţie al glucozei cu 100, al galactozei este de 110, al fructozei de 40, al maltozei de 20, al xilozei de 15 şi al arabinozei de 10.

Absorbţia mai rapidă se datorează difuziunii facilitate, care este un proces activ, ce consumă energie (fig. 4.118), deoarece este inhibată de acidul monoiodacetic, care le uniformizează viteza de absorbţie. Absorbţia facilitată a glucozei şi a galactozei are loc prin intervenţia unui transportor comun (Crane), deoarece cele două monozaharide se concurează. Glucoza are afinitate mai mare şi dislocă galactoza. Transportul le transferă prin membrana lipidică a enterocitului acoperindu-le grupurile hidrofile.

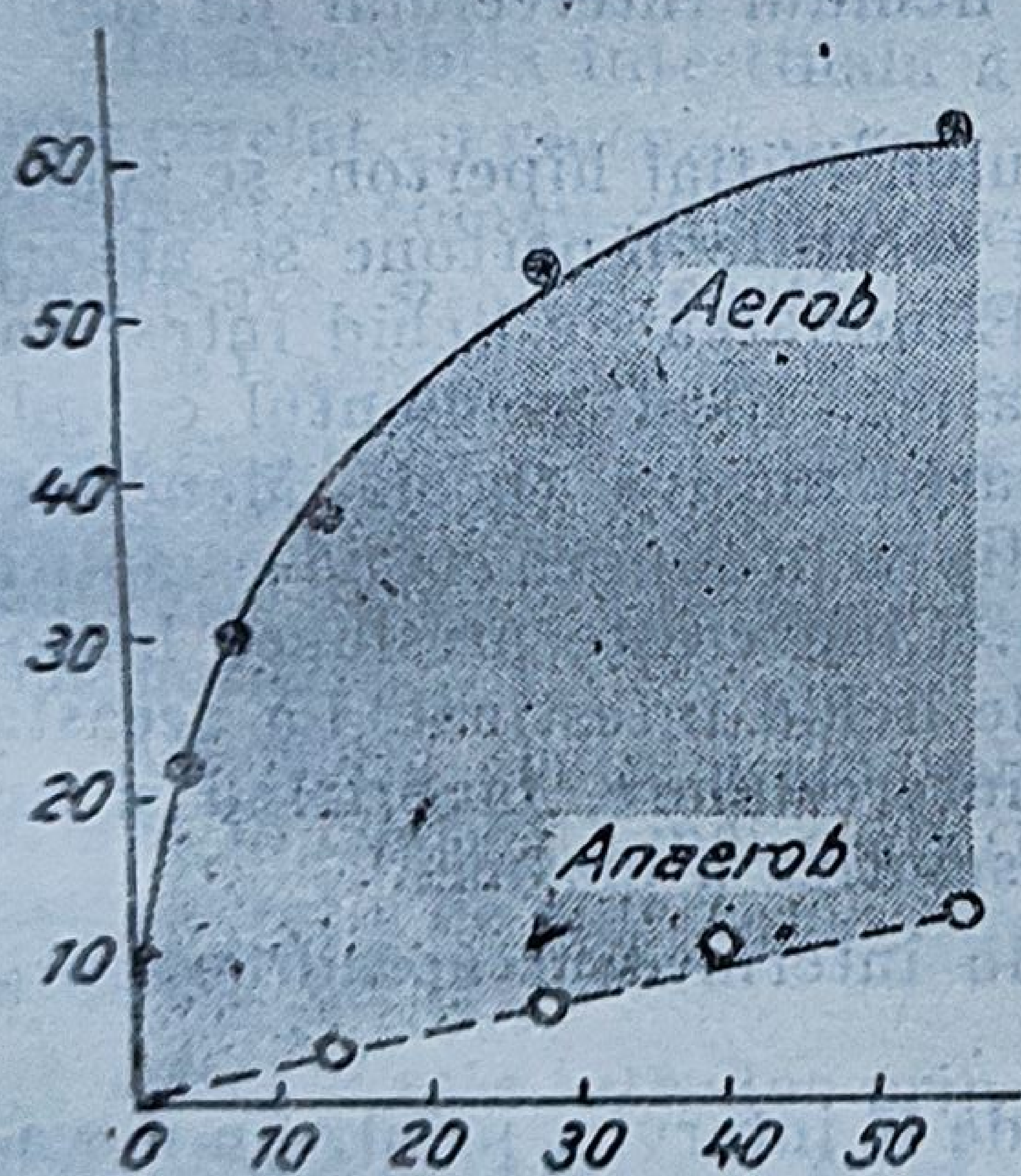


Fig. 4.118 — Contribuţia la absorbţia glucozei a transportului activ prin difuziune facilitată (zona marcată) faţă de absorbţia prin difuziune simplă (zona albă) (din Johnson, 1971).

Absorbţia lor este cuplată cu a sodiului. Cuplarea are loc la suprafaţa membranei. Transportorul prezintă două locusuri, unul pentru monozaharide (glucoza şi galactoza) şi altul pentru sodiu, transferul fiind condiţionat de ocuparea ambelor. Florizina le inhibă absorbţia prin afinitatea mai mare pe care o are pentru transportor. Procesul de fixare este reversibil. Transportul este împiedicat de oubaină, ceea ce denotă participarea unei ATP-aze Na/K. Aceasta acţionează la nivelul membranei bazo-laterale. În absenţa sodiului, aceste monozaharide sînt absorbite cu dificultate. Absenţa lor nu împiedică însă în aceeaşi măsură transportul transepitelial de sodiu. Relaţia din urmă devine totuşi evidentă în diareea holerică, în care compensarea orală de

electroliţi este posibilă doar prin adaos de glucoză şi galactoză. Fructoza nu are acest efect. Fructoza este absorbită prin difuziune, mai rapid decît xiloza şi arabinoza.

ABSORBŢIA PROTEINELOR

La digestia proteinelor contribuie pepsina din sucul gastric, enzimele proteolitice din sucul pancreatic şi peptidazele intestinale, care le transformă în forme absorbabile de aminoacizi (a.a.). Pot fi absorbite şi peptide scurte de 2—6 reziduuri de aminoacizi, sau mai lungi, prin „vezicule". Absorbţia are loc prin mucoasa intestinului subţire. În intestinul subţire la om proteinele sînt practic digerate complet. Dacă sînt ingerate în cantităţi mai mici sînt complet absorbite în duoden şi jejunul proximal. Ingerate în cantitate mai mare proteinele nedigerate por fi depistate în jejunul distal şi chiar în ileonul superior (Adibi, 1973), care au de asemenea capacitate de absorbţie (Chung, 1979).

În măsura în care înaintează în intestin, concentraţia şi cantitatea totală de aminoacizi creşte, în conformitate cu desăvîrşirea procesului de digestie. În acelaşi timp creşte şi aminoacidemia.

Tripsina îşi păstrează o concentraţie constantă de-a lungul intestinului subţire. Totuşi, dacă se are în vedere că volumul conţinutului intestinal se reduce, rezultă o cantitate de tripsină de abia în jur de 8% din cea secretată, restul dispărînd prin autodigestie şi absorbţie. Concentraţia ei asigură însă în continuare digestia (Chung şi colab., 1979). La fel se comportă şi alte enzime.

L-aminoacizii, forma lor naturală, sînt absorbiţi mai uşor decît D-aminoacizii. Absorbţia aminoacizilor este în relaţie, ca şi a glucozei, cu a sodiului. Există transportori comuni pentru mai mulţi a.a. pentru care ei se concurează. Astfel, există un transportor pentru aminoacizi neutri (alanina, valina, leucina, izoleucina şi histidina), aromatici (tirozina, triptofanul, fenilalanina), bazici (lizina, arginina, ornitina, cisteina) şi dicarboxilici. Aminoacizii neutri se absorb mai rapid decît cei bazici.

Unele proteine scurte sînt absorbite ca atare şi pot ajunge în sînge chiar mai rapid decît aminoacizii, ceea ce înseamnă că intervin transportori speciali. Între absorbţia lor şi a aminoacizilor nu există competiţie.

Există unele forme ereditare de *malabsorbţie* proteică, ce pot fi produse de absenţa tripsinei, care afectează şi acţiunea chimiotripsinei şi a carboxipeptidazei (pe care le activează), sau de deficienţa în absorbţia unor aminoacizi. Între deficienţa de absorbţie a unor aminoacizi în intestin şi cea din tubul proximal al nefronului apare uneori un paralelism.

ABSORBŢIA LIPIDELOR

După emulsionarea lipidelor, cînd concentraţia acizilor biliari creşte la un nivel critic, în marginea „în perie" a enterocitului se formează micelii. Din micelii AB sînt apoi separaţi de lipide. Absorbţia lipidelor are loc în jejun iar a acizilor biliari în ileon. După absorbţia lor separată acizii biliari se întorc prin circulaţia entero-hepatică în ficat, de unde intră din nou în circuit. Produşii de digestie lipidici din micelii (monogliceride, digliceride, colesterol şi vitamine liposolubile) sînt absorbiţi şi trec prin marginea „în perie" în

citoplasma enterocitului. În reticulul endoplasmatic din acizii grași, monogliceride, digliceride și glicerol se sintetizează noi trigliceride, prin activarea cu ajutorul CoA și ATP-azei, formîndu-se lipid-acilCoA. Acesta se unește cu un monoglicerid formîndu-se în cele din urmă un triglicerid. Digliceridul poate proveni și din alfa-glicerofosfatul transformat din glicerol sau glucide, după combinarea cu lipid-acilCoA, cu formarea, ca produs intermediar, de acid fosfatidic.

În procesul de sinteză al trigliceridelor sînt antrenați acizii grași cu un lanț mai mare de 12 C. Cei mai scurți nu sînt esterificați și se varsă direct în sîngele portal. La polul bazal al enterocitului se formează chilomicroni (vezi fig. 4.95) ce conțin trigliceride (85%), colesterol (7%), fosfolipide (7%), vitamine liposolubile, cuprinse într-un înveliș proteic (1—2%), care le conferă forma și le asigură suspensia în limfă și plasmă. Chilomicronii sînt preluați de limfă și trec apoi în plasmă, care, după un prînz bogat în lipide, devine lăptoasă.

După absorbție, trigliceridele din chilomicroni sînt desfăcute de lipoprotein-lipază, enzimă ce se află în cantitate mare în capilare, în special din țesutul adipos, miocard și mușchi scheletici.

Colesterolul pătrunde în sînge și pe o cale proprie, diferită de chilomicroni, ca o lipoproteină.

Mecanismul complex de digestie și absorbție al lipidelor poate fi afectat în diferite verigi. Termenul de malabsorbție s-a aplicat în special lipidelor, definind o absorbție deficitară și apariția lor în scaun. Malabsorbția lipidelor poate surveni (rar) în urma unui tranzit intestinal foarte rapid, cum este cel din diaree din hiperclorhidrie, ca în sindromul Zollinger-Ellison sau în alte circumstanțe, cînd acidifierea duodenală perturbă activarea lipazei prin deficitul de sinteză a lipazei pancreatice, ca în fibroză chistică (boală ereditară), în pancreatita cronică, în afectarea circulației entero-hepatice a sărurilor biliare (sau după rezecția ileală care este urmată de o deficiență a sărurilor biliare) ș.a.

5. METABOLISMUL INTERMEDIAR, ENERGETIC ȘI NUTRIȚIA

Viața este expresia biologică a unui schimb continuu de substanțe, care sînt arse printr-un transfer electronic ireproductibil încă pe cale artificială, cu un randament extern (mecanic sau de altă natură) optim. Consumul lent al acestor substanțe, introduse ca alimente asigură energia necesară pentru existența organismului.

Alimentele introduse în organism sînt inițial digerate, apoi absorbite sub formă elementară și transformate chimic printr-un lanț de procese denumit metabolism intermediar. Se eliberează astfel o cantitate de energie transformată în activitate specifică organismului (contracția musculaturii scheletice, miocardice, netede, secreția exo- și endocrină, activitatea nervoasă, sinteză de substanțe proprii organismului), proces care are loc prin degajare de căldură, aspect care face obiectul metabolismului energetic. Inventarul cantității și naturii alimentelor necesare organismului este studiat de nutriție. În consecință, schimburile și transformările materiei în organism sînt realizate de digestie, absorbție, metabolism intermediar, energetic și nutriție.

Capitolul de față este consacrat studierii ultimelor trei categorii de procese, care nu pot fi delimitate însă exact, fiind imbricate.

METABOLISMUL INTERMEDIAR

Metabolismul constă în totalitatea fenomenelor de transformare a substanțelor alimentare care sînt introduse în organism. Substanțele alimentare sînt transformate inițial în tractul digestiv, de unde sînt absorbite în sînge, fiind apoi utilizate la nivelul țesuturilor. Totalitatea transformărilor la care sînt supuse substanțele alimentare după absorbție pînă la eliminarea metaboliților (produși de depleție) în mediul extern poartă denumirea de metabolism intermediar.

Substanțele nutritive metabolizate în organism au rol energetic plastic și funcțional. 99% din necesitățile energetice sînt satisfăcute de glucide, lipide și proteine. Aceleași substanțe pot avea mai multe roluri. Astfel, gluci-

dele, lipidele și proteinele sînt atît substanțe energetice cît și plastice și funcționale.

Rolul energetic al glucidelor și lipidelor este însă mai important, proteinele avînd cu precădere un rol plastic pentru că intră în compoziția tuturor țesuturilor și contribuie la specificitatea structurală.

Rolul funcțional al proteinelor rezultă din natura proteică a enzimelor și a unor hormoni.

Unii acizi grași se aseamănă cu vitaminele, care au un rol funcțional.

Apa are cu precădere un rol plastic, îndeplinind și un important rol funcțional, deoarece toate procesele biologice care asigură viața se petrec în mediul apos.

Sărurile minerale au un rol plastic și funcțional : ele intră în structura țesutului osos și dentar și catalizează o serie de reacții enzimatice.

METABOLISMUL INTERMEDIAR AL GLUCIDELOR

Glucidele constituie elementul energetic cel mai important. Oxidarea lor nu generează substanțe toxice, spre deosebire de acizii grași sau de substanțele proteice, din care rezultă corpi cetonici și, respectiv, amoniac și uree. Prin degradarea glucidelor se produce doar energie, bioxid de carbon și apă.

Forma de depozitare a glucidelor în regnul animal este glicogenul, din care, pe măsura necesităților energetice, este mobilizat sub formă de *glucoză*. Alături de celelalte substanțe energetice, aceasta este folosită pentru activitatea musculară, secretorie, menținerea potențialului de membrană, sinteza diferitelor substanțe, absorbția intestinală ș.a.

GLICOGENOGENEZA

Prin glicogenogeneză se înțelege sinteza glicogenului. Precursorii lui sînt *monozaharidele absorbite* (glucoza, fructoza, galactoza) (fig. 5.1), glucoză circulantă din glicogen, ca și *produse intermediare* ale metabolismului proteic, lipidic și glucidic, care intră în căile metabolice ale glucozei.

Procesul de transformare a proteinelor și lipidelor în glicogen poartă denumirea de *neoglicogeneză*. Cea mai importantă sursă neglucidică a glicogenului este reprezentată de proteine, convertirea fiind favorizată de hormonii glicocorticoizi.

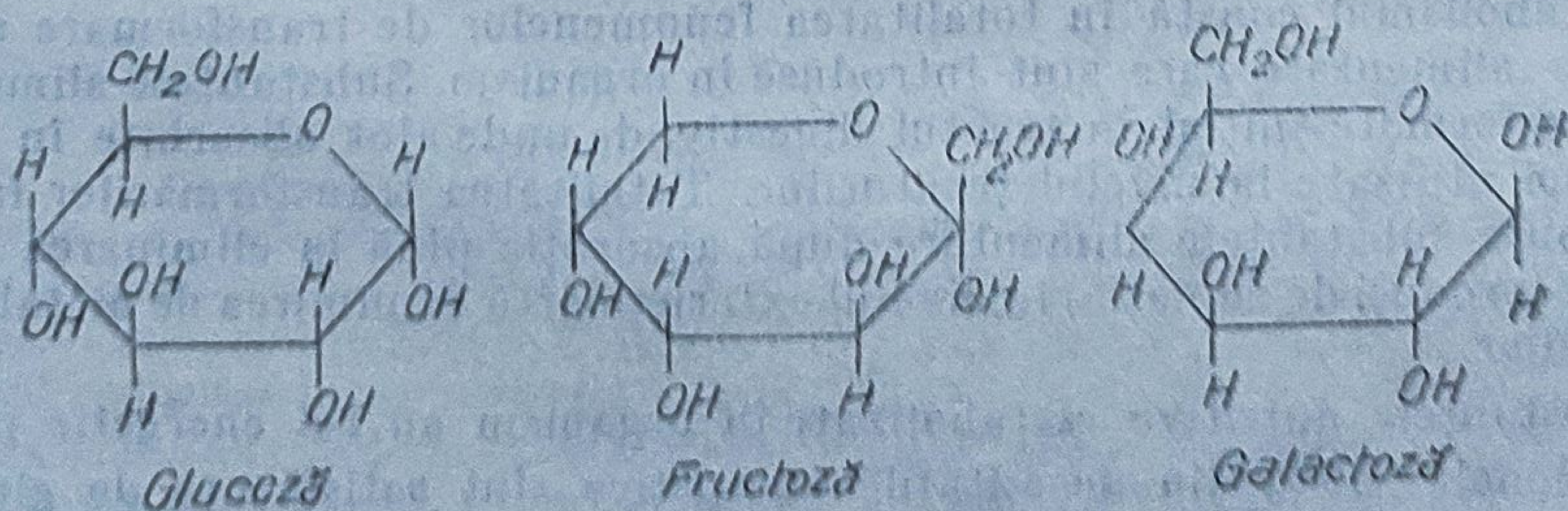


Fig. 5.1 — Structura chimică a glucozei, fructozei și galactozei.

Ca și în procesul absorbției, glucoza, fructoza și galactoza care servesc pentru sinteza glicogenului sînt transportate prin membrana celulară și supuse în hepatocit și în alte celule unui proces de fosforilare. Fosforilarea are loc prin intervenția unor enzime denumite hexokinaze, specifice pentru cele trei monozaharide (glucokinaza, fructokinaza și galactokinaza). Fosforul provine din transformarea ATP-ului în ADP, procesul efectuîndu-se deci cu cheltuială de energie. Transferul intracelular este ireversibil, cu excepția transferului prin membranele celulare din ficat, rinichi și intestin. Transportul glucozei în afara celulelor are loc prin intervenția fosfatazei. Compușii fosfatați nu pot străbate membrana celulară.

Glucoza este transformată în glucoză-6-fosfat de glucokinază. Sub acțiunea fosfoglucomutazei se transformă în glucoză-1-fosfat și apoi prin faza intermediară de glucoză-uridindifosfat, în glicogen. Fructoza trece prin fazele de fructoză-6-fosfat, în glucoză-6-fosfat, după care se transformă în glicogen pe aceeași cale ca și glucoza. Galactoza se transformă inițial în galactoză-1-fosfat și apoi succesiv în galactoză-uridindifosfat, glucoză-uridindifosfat și în glicogen. Transformarea acestor monozaharide prin polimerizare în glicogen constituie calea de depozitare a glucidelor în celulele hepatice, musculare și din alte țesuturi (fig. 5.2).

În acest proces, UDP (uridin-difosfat) servește ca donator de energie. Sinteza glicogenului este stimulată de *glicogensintetază*. Este inactivată prin transformarea ATP și ADP. Forma activă este deci defosforilată, proces ce are loc prin intermediul unei proteinkinaze, ce este activată de cAMP, provenit din ATP sub influența adenilatciclazei. Procesul este astfel controlat de adrenalină. Sinteza glicogenului este stimulată de hiperglicemie și de concentrația crescută de glucoză-6-fosfat (G-6-P).

Molecula de glicogen are dimensiuni mari, pînă la o greutate moleculară de 5 000 000 sau chiar mai mult, ceea ce îi conferă posibilitatea de a putea fi depozitată masiv, fără o creștere importantă a presiunii osmotice intracelulare. 8% din greutatea celulei hepatice și 1% din a celulei musculare sînt reprezentate de glicogen. Glicogenul poate fi depozitat practic în toate celulele organismului, cele hepatice posedînd însă cu precădere această calitate.

După unii, există o formă de glicogen labilă, ușor mobilizată și una fixă, din care glucoza se eliberează lent.

Repartiția glicogenului și a glucozei. Glicogenul este inegal repartizat în organism. Ficatul conține aproximativ 108 g glicogen și mușchiul 245 g. Dacă avem în vedere însă că ficatul reprezintă 3,3% din greutatea corpului, iar musculatura 50%, reiese că ficatul depozitează proporțional o cantitate mai mare.

Cantitatea totală de glucoză din sînge și din lichidul interstițial este de 20 g. Sîngele conține 5 g, fiind în concentrație de aproximativ 100 mg% (1 g/l). Pe nemîncate, glicemia variază între 70 și 80 mg%, și după un prînz se ridică la 120—140 mg%. Lichidul extracelular interstițial conține un total de 15 g glucoză.

Ablația ficatului. Rolul ficatului în metabolismul glucidelor poate fi demonstrat prin ablația lui, care produce tulburări metabolice grave și moarte

într-un interval foarte scurt. Ablaţia este urmată de o scădere catastrofală a glicemiei, din cauza înlăturării principalului depozit de glicogen. Un animal căruia i s-a practicat ablaţia ficatului poate fi menţinut un anumit timp în viaţă prin perfuzie de glucoză. Moartea survine în cele din urmă datorită acumulării de produse toxice, în primul rînd a amoniacului, pe care în condiţii normale ficatul îl transformă în uree, substanţă mai puţin toxică.

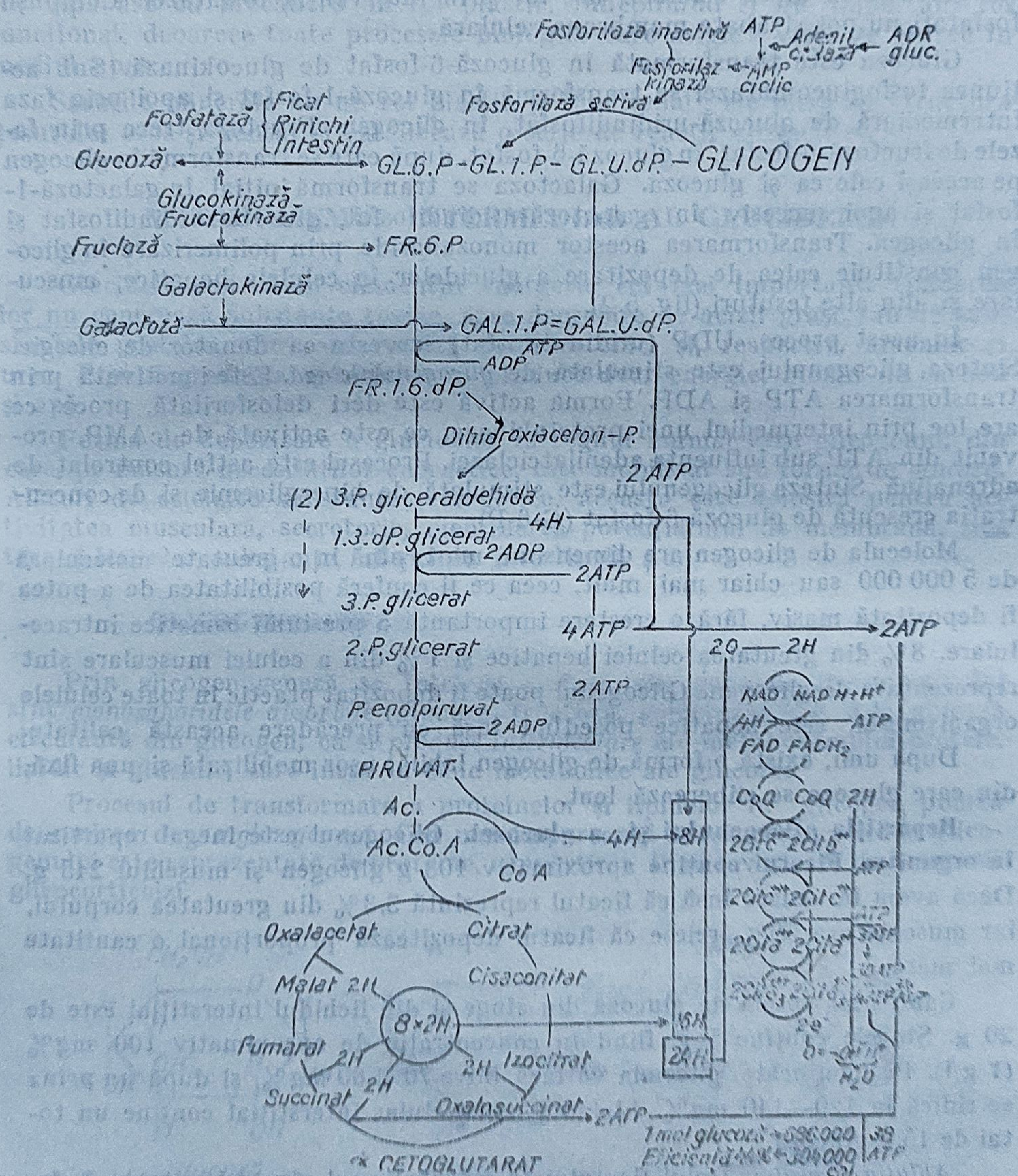


Fig. 5.2 — Metabolismul intermediar al glucidelor şi energogeneza.

GLICOGENOLIZA

Glicogenoliza constă în depolimerizarea glicogenului prin desprinderea treptată a moleculelor de glucoză, printr-un proces mediat de *fosforilază*, care desface legăturile 1-4 glicozidice, și de enzimele de deramificare ce desfac legăturile 1-6. Fosforilaza activă *a* este formată din cea inactivă *b* prin intermediul ATP-ului ce se transformă în ADP cedînd fosfor sub acțiunea fosforilazkinazei, formată la rîndul ei dintr-un precursor inactiv, sub influența cAMP. Acesta este format din ATP prin activarea adenilatciclazei, enzimă ce este activată prin betareceptori adrenergici de la suprafața membranei. Adenilatciclaza poate fi stimulată și de receptori pentru glucagon. *Adrenalina acționează cu predilecție la nivelul mușchilor și glucagonul asupra hepatocitului.* Glicogenoliza este mai rapidă decît glicogenogeneza în situațiile care necesită de urgență glucoză.

Este de remarcat că, prin stimularea betareceptorilor, concomitent, cu eliberarea glucozei, glicogenogeneza este împiedicată prin inactivarea glicogensintetazei, efecte ce converg spre utilizarea glucozei.

Glucoza, eliberată prin depolimerizarea glicogenului, poate servi ca sursă locală de energie sau poate fi eliberată în circulație din G-6-P de ficat, ca și de rinichi și intestin, sub formă liberă prin intermediul fosfatazei. Glucoza, ca și fructoza, poate fi consumată de diferite țesuturi, după ce a fost transferată prin membrana celulei în citoplasmă.

Glucoza și *fructoza* (care intră în metabolismul glucozei prin intermediul fructozo-6-fosfatului) *pot fi utilizate direct de celule* dar *galactoza* numai după transformarea ei prealabilă prin intermediul galactozo-uridinfosfatului și glucozo-uridindifosfatului în glicogen și ulterior în glucoză.

GLICOLIZA

Glicoliza constă în transformarea glucozei, printr-o serie de faze intermediare, în acid piruvic sau acid lactic (glicoliză anaerobă). Fazele intermediare ale glicolizei constau în transformarea succesivă a glucozo-1-fosfatului în glucoză-6-fosfat, fructoză-6-fosfat (sub influența fosfoglucoizomerazei), fructoză-1-6-difosfat (prin fosforilare) și prin etape intermediare de triozofosfați, în acid piruvic sau lactic (vezi fig. 5.2). Fiecare etapă este mediată de cîte o enzimă specifică.

Din glicoliză rezultă un cîștig net de două molecule de ATP (fig. 5.3), din totalul de 4, două fiind cheltuite pentru procesele de fosforilare de pe parcurs. ATP-ul astfel rezultat acumulează un total de 16 000 calorii (8 000 × 2), ceea ce corespunde cu o mare eficiență energetică, specifică organismului, de 29%, avînd în vedere că degradarea unei molecule de glucoză pînă la acid piruvic generează un total de 56 000 de calorii. Restul este pierdut sub formă de căldură.

În prezența oxigenului, acidul piruvic intră în ciclul Krebs, prin care se eliberează cantitatea cea mai mare de energie conținută în molecula de glucoză.

Glicoliza anaerobă. În absența oxigenului, acidul piruvic se transformă în acid lactic, fapt care face posibilă continuarea glicolizei și eliberarea energiei pentru formarea ATP-ului. Transformarea acidului piruvic în acid lactic

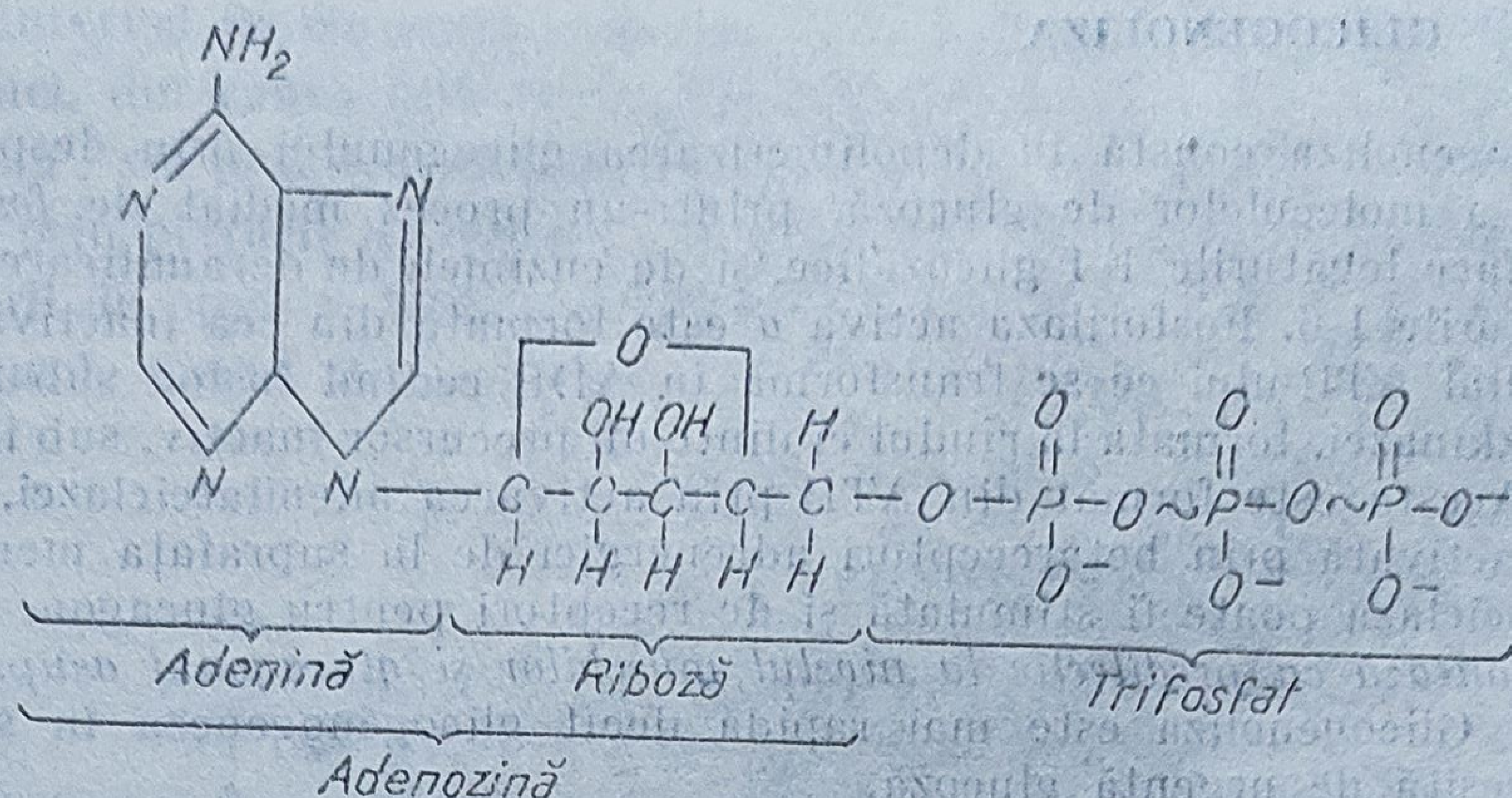


Fig. 5.3 — Structura chimică a ATP-ului.

reprezintă un mecanism favorabil consumului de glucoză, deoarece, fără acest proces, acumularea unui exces de acid piruvic (care nu poate lua în lipsa oxigenului calea ciclului Krebs) ar opri glicoliza în amonte, conform legii maselor. Pe calea anaerobă de glicoliză randamentul energetic este foarte scăzut, consumîndu-se o mare cantitate de glucoză. Glicogenul din țesuturi este astfel repede epuizat. Glicoliza anaerobă poate fi la un moment dat oprită prin acumularea acidului lactic și acidifierea excesivă a mediului, care inhibă activitatea enzimatică.

Glicoliza anaerobă reprezintă deci o cale metabolică ce asigură sinteza ATP-ului și în lipsa oxigenului. Durata ei este însă limitată, cum s-a arătat, de epuizarea sursei de glicogen sau de acidifierea mediului.

Transformarea acidului piruvic în acid lactic este mijlocită de NAD (nicotinamid-adenin-dinucleotid), denumit și DPN (difosfo-piridin-nucleotid sau coenzima I). Acest proces are loc după reacția:

Acid piruvic $+ NADH_2 \rightarrow$ Acid lactic $+$ NAD, mijlocită de lacticdehidrogenază (LDH).

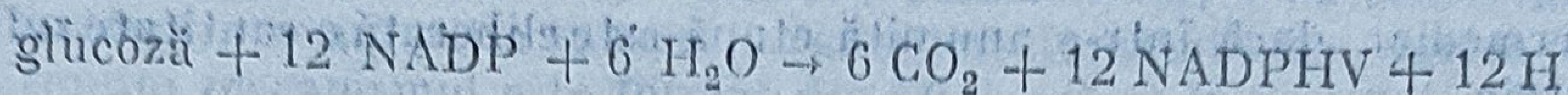
Prin glicoliză anaerobă, glucoza eliberează doar o mică parte (2%) din energia conținută în molecula de glucoză.

Prin intervenția oxigenului, reacția se petrece de la dreapta la stînga și acidul lactic intră din nou în metabolismul intermediar putînd fi transformat, printr-un proces endergonic, în glicogen sau folosit ca generator de energie pe calea ciclului Krebs. Sensul acestor reacții este determinat de starea de activitate sau de repaus a organismului.

Calea metabolică a fosfogluconatului. În afară de calea descrisă, glucoza poate fi degradată pe căi accesorii, cum este calea fosfogluconatului, o buclă metabolică de la nivelul glucozo-6-fosfatului, în care intervin o serie de reacții metabolice intermediare. În condiții normale, 30% din glucoza hepatică și 5% din cea musculară sînt metabolizate pe această cale, importantă atît pentru sinteza lipidelor, cît și ca mecanism suplimentar care asigură degradarea glucidelor în anumite anomalii enzimatice congenitale, care efectuează metabolizarea pe cale principală.

Pe această cale, o moleculă din glucoză este consumată prin mai multe cicluri, generînd bioxid de carbon și hidrogen.

Atomul de hidrogen eliberat nu este preluat însă de NAD, ca cel rezultat din calea metabolică majoră, ci de NADP (TPN — trifosfo-piridin-nucleotid — sau coenzima II), fiind ulterior transferat pe FAD cu ajutorul unei transhidrogenaze. Reacția finală a acestor transformări este:



$$\text{glucoză} + 12\ NADP + 6\ H_2O \rightarrow 6\ CO_2 + 12\ NADPHV + 12\ H$$

CICLUL KREBS

În prezența oxigenului, acidul piruvic se transformă într-un radical acetil (Ac), care pătrunde în mitocondrie și este transformat prin combinare cu coenzima A (CoA) în acetilcoenzima A (AcCoA).

În prezența oxalacetatului, provenit și el inițial în cantități mici de acid piruvic, AcCoA se transformă în CoA și citrat. Rezultă și doi atomi de hidrogen, ce vor fi oxidați. Dintr-o moleculă de glucoză sînt deci eliberați 4 atomi de hidrogen ($2 \times 2 = 4$ H). Citratul este transformat succesiv în substanțe intermediare, generînd, în cele din urmă din nou oxalacetat, nivel de la care ciclul este reluat. Aceste reacții formează ciclul Krebs (denumit și ciclul acizilor tricarboxilici sau ciclul acidului citric) (vezi fig. 5.2).

Prin ciclul Krebs se formează o moleculă de ATP (avînd în vedere însă că de la nivelul triozofosfaților există două lanțuri paralele de reacții, o moleculă de glucoză va genera două molecule de ATP), CO_2 și 8 atomi de hidrogen (dintr-un mol de glucoză rezultă 16 atomi). Aceștia din urmă se oxidează generînd apă și un număr mare de molecule de ATP. Bioxidul de carbon este eliberat la diferite niveluri ale ciclului Krebs cu ajutorul unor decarboxilaze specifice.

ATP-ul rezultat din metabolizarea glucozei. Prin metabolizarea unui mol de glucoză se produc în total 38 de moli de ATP. ATP-ul este eliberat atît direct, la diferite niveluri ale proceselor de degradare în etapele metabolice care realizează un cîștig suficient de energie prin glicoliză și ciclul Krebs cît și prin oxidarea atomilor de hidrogen.

Astfel, din transformarea difosfogliceratului în fosfoglicerat rezultă o moleculă de ATP. Avînd în vedere că din molecula de glucoză rezultă doi difosfoglicerați, cîștigul este de 2 ATP. Alte două molecule de ATP rezultă din transformarea a două molecule de fosfoenolpiruvat în piruvat și de α-cetoglutarat în succinat.

Restul ATP-ului provine din oxidarea hidrogenului produs de metabolizarea glucozei prin fosforilarea oxidativă. Rezultă un total de 24 atomi de hidrogen: 4 din glicoliză (prin transformarea fosfogliceraldehidei în difosfoglicerat), 4 prin transformarea acidului piruvic în acetilcoenzimă A și 16 (8×2) din diferite etape ale ciclului Krebs. Din acest total, 20 de atomi de hidrogen sînt transportați cu ajutorul dehidrogenazelor specifice pe NAD, rezultînd prin oxidare un total de 30 ATP (din oxidarea fiecărei perechi de atomi de hidrogen rezultă cîte trei molecule de ATP), iar 4 (proveniți din ciclul Krebs, între succinat și fumarat) sînt transferați cu ajutorul dehidrogenazei în sistemul oxidativ sub nivelul NAD-ului, rezultînd doar 4 molecule de ATP.

Rezultatul final al degradării unei molecule de glucoză este deci un cîștig de 38 molecule de ATP.

Oxidarea atomilor de hidrogen și fosforilarea oxidativă. Energia eliberată de oxidarea hidrogenului atomic rezultat la diferite niveluri ale metabolismului intermediar este cea mai importantă sursă pentru formarea ATP-ului. Cum s-a văzut, ATP poate rezulta și la diferite alte niveluri ale metabolismului intermediar, dacă într-o anumită etapă este eliberată o cantitate suficientă de energie.

Eliberarea celor 24 atomi de hidrogen are loc în pachete de cîte doi, prin mijlocirea catalitică a unor hidrogenaze specifice, care preiau atomii de hidrogen de la substrat. Dehidrogenaza preia din substrat doi atomi de hidrogen, rezultînd substratul fără hidrogen, dehidrogenaza originală, un atom de hidrogen ionizat liber în fluidul intracelular și un atom de hidrogen care se fixează pe NAD rezultînd NADH. Hidrogenul care provine din etapa metabolică succinat-fumarat, ca și din bucla fosfogluconatului, nu este preluat de NAD ci de NADP (coenzima II*).

În reacțiile oxidative intră atomul liber de hidrogen, cît și cel legat de NAD. Hidrogenul este transferat de pe NAD pe o flavoproteină (FAD = flavin-adenin-dinucleotid), pe care o reduce, și apoi pe coenzima Q care se reduce. De pe CoQ hidrogenul este eliberat sub formă ionică, pierzînd un electron care se adaugă celui provenit de pe H-ul eliberat de dehidrogenază. Electronii (2e) sînt apoi preluați și cedați succesiv de un șir de citocromi, hemoproteine ce conțin fier: citocromul b, c, a_1 și a_3, ultimul fiind citocromoxidaza. Fierul din citocromi este astfel succesiv redus (fier feros, F^{++}) și oxidat (fier feric, F^{+++}). În cele din urmă electronii sînt preluați de oxigenul intramitocondrial, care se transformă prin oxidoreducere în O^{2-}. Acesta se combină cu H^+, eliberat de coenzima Q (sau ubiquinona) (locul pe care îl ocupă acesta în oxidoreducție este încă controversat) și formează un oxidril (OH^-), care împreună cu H^+ eliberat de substrat formează apă. Aceasta este apa metabolică, ce pentru întreg organismul este de 200 ml/24 h.

În decursul acestui proces de oxidoreducție are loc o fosforilare oxidativă a ADP-ului, care se transformă în ATP, în care un P este fixat printr-o legătură macroergică, însemnată cu $\sim$ ($\sim$P), care în condițiile de mediu ale organismului necesită 8 000 cal. Această legătură este desfăcută apoi pentru asigurarea diferitelor procese biologice : transfer de membrană, activare enzimatică, contrație musculară, secreție exo- și endocrină ș.a.

Din fiecare pereche de atomi de hidrogen rezultă 3 ATP dacă hidrogenul este preluat de NAD (coenzima I) și 2 ATP dacă este preluat de FAD de pe NADP (coenzima II), ca cel ce provine din ciclul pentozofosforic (bucla metabolică a fosfogluconatului) și cel ce provine din transformarea α-cetoglutaratului în succinat. Felul exact în care se formează ATP-ul nu este încă bine cunoscut. ATP-ul este eliberat în etapele dintre NADH și FADH, dintre citocromul b și c și dintre citocromul c și a_1 (vezi fig. 5.2) sau între citocromul a_3 și citocromoxidaza (a_3), unde se realizează o diferență de potențial minimă necesară (0,18 volți) pentru transformarea ADP și ATP.

---

* Coenzimele sînt substanțe organice, neproteice (spre deosebire de enzime) transportori accesori ai produselor de reacție, care pot să catalizeze o varietate de reacții. Enzimele sînt specifice.

METABOLISMUL INTERMEDIAR AL PROTEINELOR

Importanța energetică a proteinelor este mai mică decît a glucidelor. Prin oxidare se produc substanțe toxice. Proteinele au și un important rol plastic, intrînd în compoziția tuturor țesuturilor. Jumătate din partea solidă a organismului (organismul este format din 60% apă și în rest din substanțe solide) este reprezentată de proteine. Mușchii conțin o treime din totalitatea proteinelor din organism, sistemul osos 20% (sub formă de colagen), restul fiind distribuit în alte țesuturi. Proteinele au și un foarte important rol funcțional, pentru că intră în compoziția enzimelor, care intervin în procesele de oxidare și sinteză, ca și în constituția unui mare număr de hormoni. Nucleoproteinele au un rol important în transmiterea calităților ereditare ale organismului și în genetica celulară.

Pentru stabilirea structurii proteinelor s-au aplicat o mare varietate de metode, ca fracționarea, electroforeza, cromatografia, difracția razelor Röntgen ș.a.
Locul de sinteză a polipeptidelor din sistemul nervos, endocrin și mucoasa digestivă poate fi stabilit prin metode variate printre care una din cele mai recente și exacte este cea imunohistochimică.

STRUCTURA PROTEINELOR

Substanțele proteice au o structură complexă, la baza lor stînd elementele simple : acizii aminați. Acizii aminați derivă din acizi grași, avînd o grupare amino în poziția alfa. Tot în categoria aminoacizilor sînt catalogați, avînd în vedere semnificația lor biologică și unii iminoacizi (prolina, hidroxiprolina).

Se cunosc mai mult de 26 aminoacizi. Ei constituie cărămizile din care sînt formate substanțele proteice. După prezența grupării amino, a grupării carboxilice, a structurii ciclice sau a proprietăților lor, se împart în aminoacizi monoaminomonocarboxilici (glicocol, alanină, serină, leucină, izoleucină, leucină, treonină, valină), di- sau monoaminocarboxilici care conțin sulf (cisteină, metionină), monoaminodicarboxilici (acidul aspartic, glutamic și hidroxiglutamic), diaminomonocarboxilici (arginina, lizina, orintina, citrulina), aromatici (tirozina, fenilalanina) și heterociclici (triptofanul, histidina, prolina, hidroxiprolina) (fig. 5.4).

Greutatea moleculară a aminoacizilor este variată. Glicocolul are greutate moleculară 75, tirozina 200, cistina 240 etc. Este apropiată de a glucidelor.

Variabilitatea mare a substanțelor proteice reiese din combinația diferită a aminoacizilor. Aminoacizii se pot lega în diferite feluri, dînd mai mult de un milion de combinații. Pentru o înțelegere mai bună să ne gîndim că alfabetul este format din 24 semne, prin care se poate concretiza însă toată bogăția gîndirii omenești. Prin combinarea diferită a aminoacizilor se formează o varietate foarte mare de substanțe proteice specifice. Fiecare specie de animal și fiecare țesut posedă proteine caracteristice. Substanțele proteice pot avea o structură mai simplă sau mai complexă, cu un număr mai redus sau mai mare de aminoacizi. De exemplu, gelatina este formată dintr-un număr redus de aminoacizi, de unde rezultă importanța mică pe care o are pentru alimentație, cu atît mai mult cu cît îi lipsesc aminoacizii esențiali.

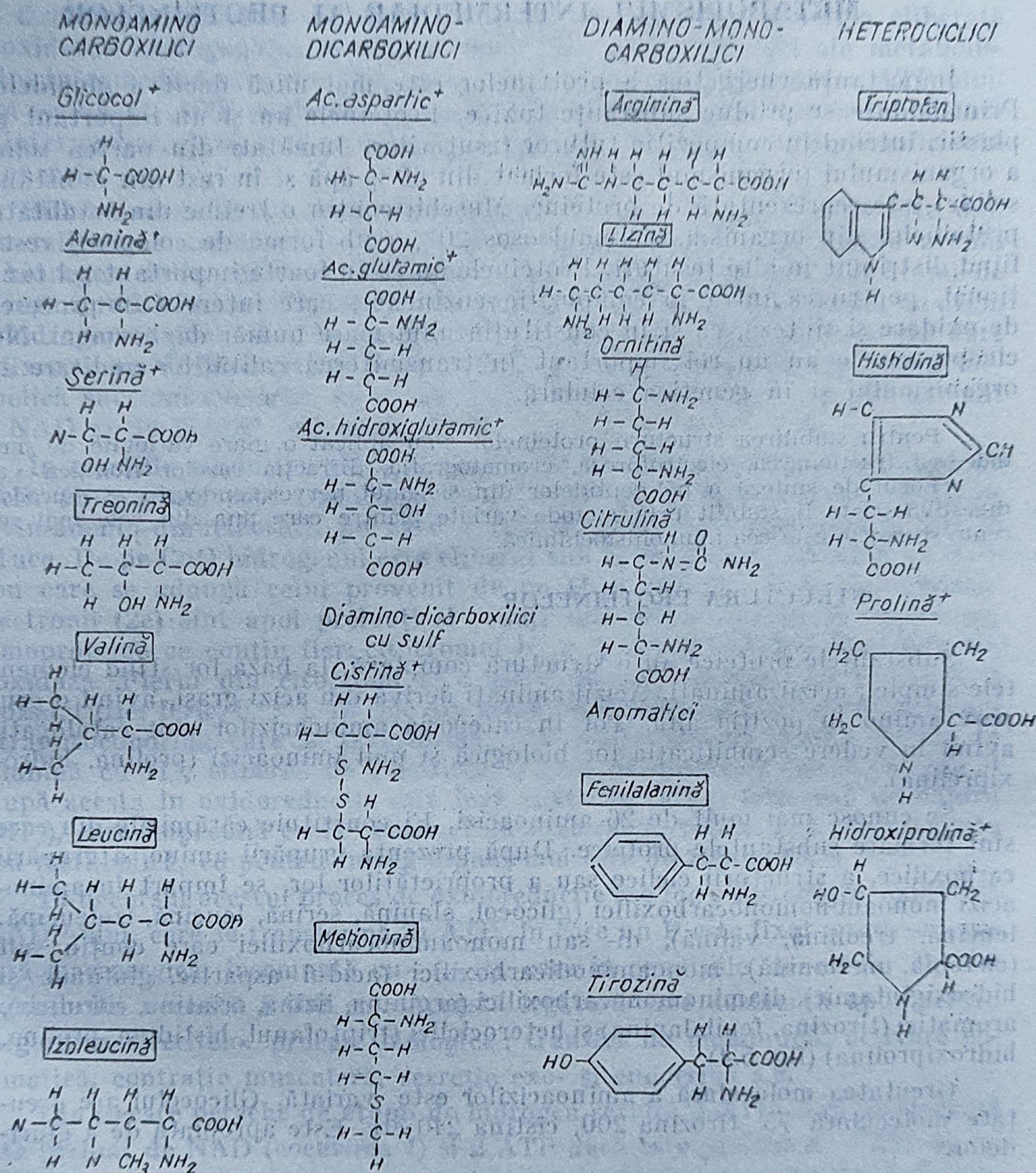


Fig. 5.4 — Cei mai importanți aminoacizi. Aminoacizii esențiali sînt figurați în chenar, cei glicoformatori notați cu plus (+).

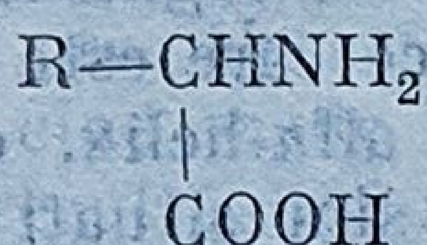
Există proteine, ca sturina sau salmina, din nisetru și respectiv din morun, formate din trei-patru aminoacizi. Alte substanțe proteice sînt mai complexe. Complexitatea lor este datorată nu numai numărului mare de aminoacizi din structura lor, ci și faptului că se pot combina cu substanțe neproteice, formînd heteroproteine, substanțe cu mare importanță biologică ca nucleoproteinele, cromoproteinele, lipoproteinele, glicoproteinele (mucopolizaharidele).

Proteinele au în compoziția lor carbon (54%), hidrogen (7%), oxigen (22%), azot (16%) și într-o proporție mai mică sulf (1%). Proporția în care aceste elemente intră în structura proteinelor este în funcție de compoziția acizilor aminați din care sînt formate. Există, de exemplu, proteine mai bogate sau mai sărace în sulf, pentru că prezența lui este determinată de aminoacizi sulfurați ca cistina sau metionina.

Concentrația plasmatică a aminoacizilor este de 35—65 mg/100 ml cu variații în funcție de proteinele ingerate, de pătrunderea lor în spațiul intracelular sau de eliminarea lor renală.

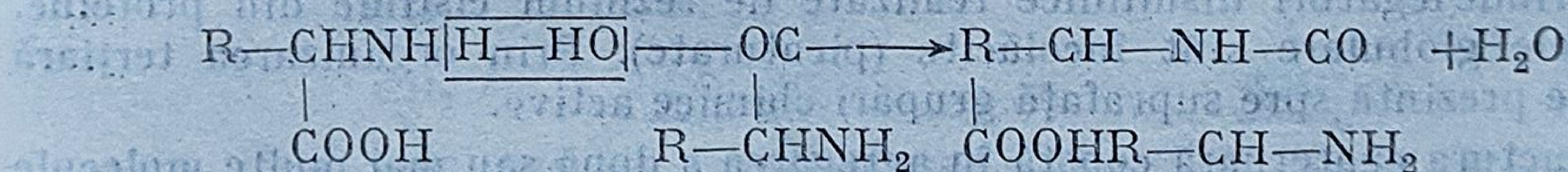
Forma proteinelor poate să fie globulară sau fibrilară, alungită. Proteinele globulare sînt cele mai variate și răspîndite, îndeplinind numeroase funcții. Ele sînt, în general, solubile în apă sau în soluții saline. Din cauza multiplelor funcții, ca și a structurii chimice foarte diferite, este greu să fie integrate într-un sistem de clasificare. Avînd în vedere greutatea moleculară și rolul lor, au fost împărțite, de exemplu, în albumine, globuline, histone și protamine. Albuminele sînt cantitativ cele mai importante proteine din plasmă. Sînt prezente în cantități mici și în celule.

Formula generală a unui aminoacid este:



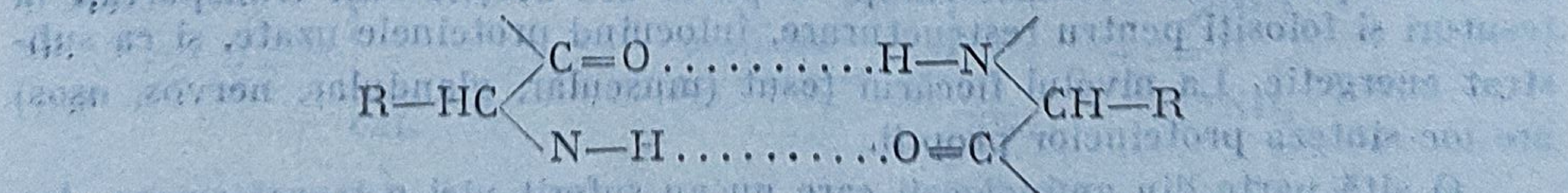
avînd deci o grupare bazică și una acidă.

Aminoacizii sînt legați liniar printr-o legătură peptidică, formată prin unirea grupării bazice cu cea acidă, prin pierderea unei molecule de apă. Astfel:



Desfacerea legăturii peptidice se produce prin adăugarea unei molecule de apă (hidroliză).

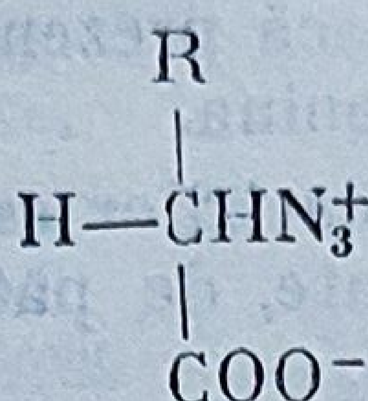
În afară de legătura peptidică există și alte legături, punînd în relație diferite lanțuri peptidice din care sînt alcătuite cele mai multe proteine, determinîndu-le forma. Una din cele mai importante este legătura de hidrogen, între radicalii CO și NH:



Repetarea acestei legături produce încolăcirea lanțurilor peptidice. Legături importante sînt și cele sulfhidrice, fenolice ș.a.

Proteinele se caracterizează printr-un anumit punct izoelectric sau, mai exact, printr-o zonă izoelectrică, gradul de disociere este egal pentru cele

două funcții (acidă și bazică) și proteinele precipită. Neutralitatea electrică a proteinelor în zona izoelectrică este explicată prin diferite teorii. S-a susținut că nu există încărcare electrică în această zonă. Astăzi se crede că același aminoacid poartă încărcări pozitive și negative.



Aceasta este teoria „zwitterionilor" (a ionilor hermafrodiți) prin care se arată că, în zona izoelectrică, proteina are un atom de hidrogen în plus sub formă de $-NH_3^-$ și unul în minus la gruparea COO^-. Acești doi poli se neutralizează, de unde rezultă starea lor de neutralitate. În mediu acid se comportă ca baze, iar în mediu alcalin ca acizi.

Proteinele pot fi caracterizate după structura lor primară, secundară, terțiară, cuaternară.

Structura primară este determinată de numărul și succesiunea aminoacizilor din care sînt formate.

Structura secundară constă în organizarea spațială a lanțului polipeptidic. Datorită legăturii peptidice care este rigidă, proteinele fibrilare se organizează în spirală denumită alfa-helix, ce se înșurubează complet după 3—6 aminoacizi. Radicalii (R) sînt situați în afara helixului. Între aceștia se pot stabili anumite legături ce le diferențiază (de amidină, prin punți de hidrogen, interacțiune hidrofilă sau legături ionice). În proteinele globulare structura helicoidală poate să nu apară. Nu au axă de simetrie longitudinală ca cele fibrilare.

Structura terțiară constă în dispunerea în spațiu a întregii molecule. Ea cuprinde legături disulfidice realizate de reziduul cistinic din proteine. Proteinele globulare sînt încolăcite (picaturate). Prin organizarea terțiară enzimele prezintă spre suprafață grupări chimice active.

Structura cuaternară constă în agregarea a două sau mai multe molecule identice sau asemănătoare. O astfel de structură o prezintă hemoglobina (ce este o heteroproteină).

Soarta aminoacizilor

Proteinele sînt absorbite ca aminoacizi. După absorbție, aminoacizii sînt transportați prin venele mezenterice și vena portă la ficat. 20% din aminoacizi trec prin ficat netransformați. O parte din aceștia sînt transportați la țesuturi și folosiți pentru restructurare, înlocuind proteinele uzate, și ca substrat energetic. La nivelul fiecărui țesut (muscular, glandular, nervos, osos) are loc sinteza proteinelor proprii.

O altă parte din aminoacizii care nu au suferit nici o transformare sînt eliminați prin rinichi și urină ca stare sau sînt dezaminați în rinichi. Amoniacul rezultat din acest proces servește la înlocuirea bazelor, în special a sodiului ; 60% din acest amoniac este furnizat de glutamină, provenită din dezaminarea acidului glutamic.

80% din aminoacizi sînt dezaminați și transformați la nivelul ficatului. Una din cele mai importante funcții ale ficatului este aceea de a forma amoniac și uree.

Dezaminarea începe cu transformarea grupării NH_2 într-o grupare imino. Gruparea imino este apoi înlocuită printr-un atom de oxigen și ia naștere un cetoacid. În același timp, prin adăugarea a 2 H la gruparea NH se formează amoniac, care este apoi transformat prin ciclul Krebs-Henseleit în mod treptat în uree.

Urogeneza. Amoniacul rezultat din dezaminarea aminoacizilor este o substanță toxică. El se transformă în uree, o substanță mai puțin toxică. Această transformare se produce în ficat prin ciclul ornitinic, care cuprinde o serie de reacții descrise de Krebs și Henseleit (1932). Într-un prim studiu amoniacul este fixat împreună cu CO_2 pe ornitină, care se transformă în citrulină. Citrulina se combină cu o nouă moleculă de amoniac și se transformă în arginină. Arginina sub acțiunea arginazei, care se află abundent în ficat, se descompune în uree și în ornitină. De la acest nivel începe un nou ciclu (fig. 5.5).

Ca donator de amoniac în acest ciclu se presupune că intervin acidul glutamic, la nivelul transformării ornitinei în citrulină, și acidul aspartic, la nivelul transformării citrulinei în arginină.

Concentrația ureei în plasmă (uremia) este de 18—36 mg la 100 ml, iar timpul de înjumătățire, de circa 9 ore. Ureea se elimină prin urină. Nivelul uremiei crește în afecțiuni renale, cînd scade eliminarea urinară. Că sediul principal al urogenezei este ficatul rezultă din experiențele lui Mann și Magath, prin care s-a arătat că hepatectomia este urmată de acumularea în sînge de

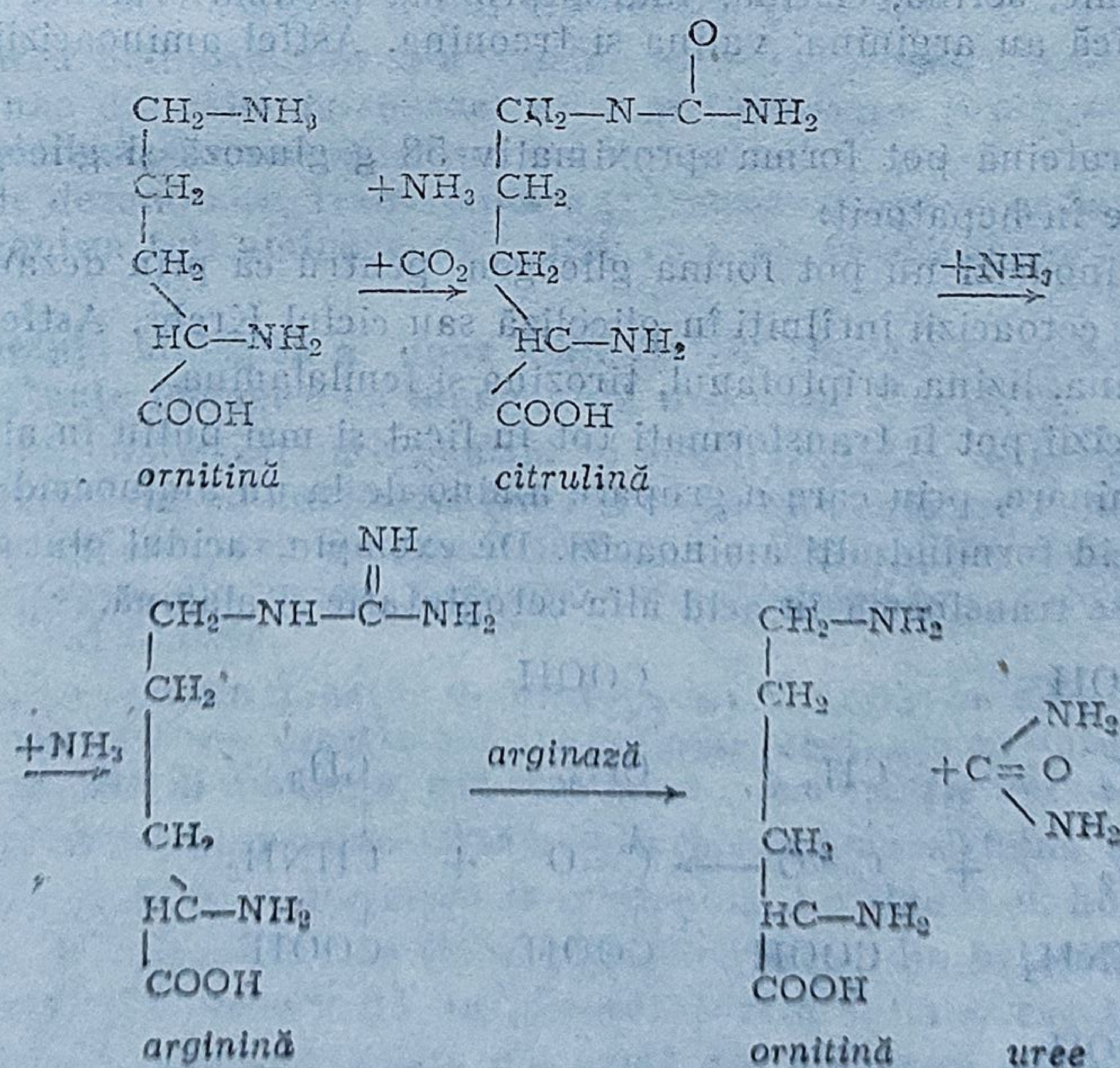


Fig. 5.5 — Urogeneza.

aminoacizi iar uremia scade. Se formează în cantități reduse și în alte țesuturi. Concentrația amoniacului în sînge crește prin afectarea țesutului hepatic (ciroză, degenerescență grasă). Toxicitatea amoniacului se manifestă în special asupra țesutului nervos. Înlăturarea amoniacului amendează manifestările nervoase din insuficiența hepatică. Aceasta poate fi obținută terapeutic, prin administrarea de acid glutamic, care, fixînd amoniacul, se transformă în glutamină. Așa se explică de ce acidul glutamic are un efect bun într-o serie de afecțiuni, cum sînt nevrozele sau stările de astenie care însoțesc afecțiunile hepatice. Administrarea acidului glutamic ajută prin același mecanism procesele de memorizare.

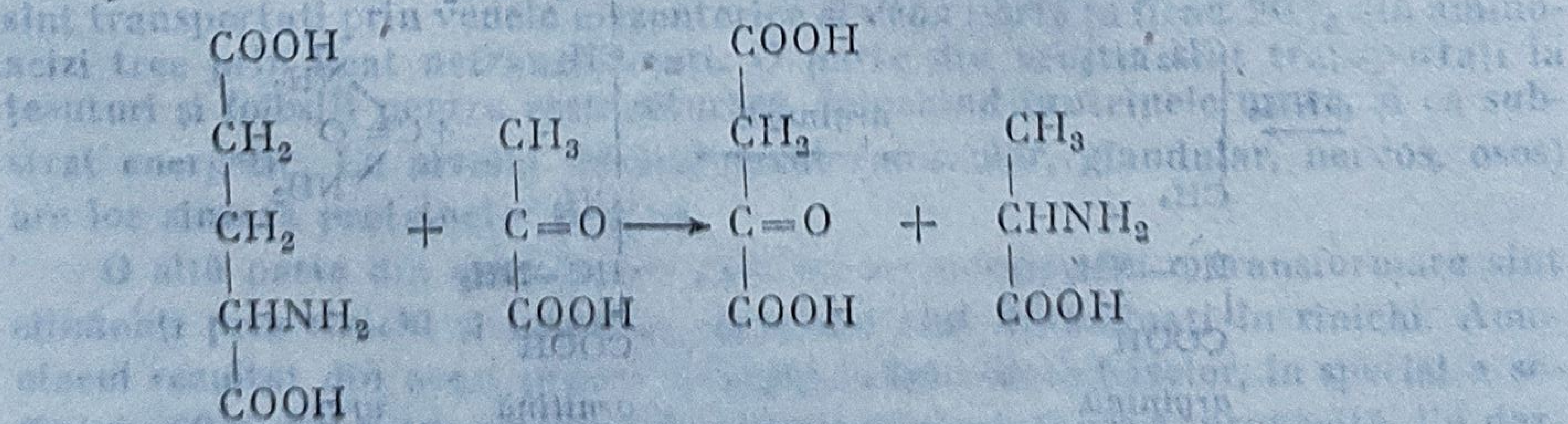
Aminoacizii glicoformatori

Cetoacidul care rămîne după dezaminarea unui aminoacid poate lua calea metabolismului glucidic, generînd la nivel hepatic glicogen. Metabolismul proteic și cel glucidic sînt astfel legate prin neoglicogeneză. Ea este stimulată de glucocorticoizi. Cetoacidul poate intra după natura lui în ciclul Krebs la diferite niveluri. Astfel, din acidul glutamic se formează acidul alfa-cetoglutaric, care este una din etapele la care în ciclul Krebs ajung și glucidele. Tot la acest nivel intră în metabolismul glucidelor prolina și hidroxiprolina. Acidul aspartic se transformă prin dezaminare în acid oxalacetic sau fumaric, alanina în acid piruvic, acidul alfa-aminoacetic (glicococul) în acid acetic. Aceste procese se pot petrece și invers, glucidele putînd fi transformate pe această cale prin aminare în aminoacizi și, consecutiv, în proteine. Aminoacizii glicoformatori sînt deci glicocolul, alanina, acidul aspartic, glutamic, hidroxiglutamic, serina, cistina, hidroxiprolina, prolina. Valoare glicoformatoare mai mică au arginina, valina și treonina. Astfel aminoacizii generează energie.

100 g proteină pot forma aproximativ 58 g glucoză și glicogen, proces ce se produce în hepatocit.

Unii aminoacizi nu pot forma glicogen, pentru că prin dezaminarea lor nu se produc cetoacizii întîlniți în glicoliză sau ciclul Krebs. Astfel sînt : leucina, izoleucina, lizina, triptofanul, tirozina și fenilalanina.

Aminoacizii pot fi transformați tot în ficat și mai puțin în alte țesuturi, prin transaminare, prin care o grupare amino de la un aminoacid este fixată pe un cetoacid formînd alți aminoacizi. De exemplu, acidul glutamic cu acidul piruvic se transformă în acid alfa-cetoglutaric și alanină.



acid glutamic + acid piruvic = acid α-cetoglutaric + alanină.

Alanina rezultă din fixarea unei grupări amino transferată de la acidul glutamic pe acid piruvic. Transaminarea este una din căile cele mai importante prin care fiecare țesut își creează proteine proprii. Procesul are loc prin intervenția transaminazelor, stimulate de glucocorticoizi.

Un alt proces important în restructurarea și crearea de țesuturi propri este transmetilarea sau transferarea grupării metil. Astfel se sintetizează metionina cu ajutorul grupării metil cedate de betaină. Pe de altă parte, metionina este capabilă să cedeze gruparea metilică, ca în sinteza creatininei, colinei sau adrenalinei.

Sinteza aminoacizilor

Faptul că organismul poate să-și sintetizeze aminoacizii proprii a fost stabilit pe baza unor observații simple, înainte de a fi descoperită intimitatea reacțiilor chimice. De exemplu, un organism în creștere se hrănește exclusiv cu lapte, care are un conținut mic de glicocol. Procesele de creștere sînt susținute totuși foarte bine, pentru că glicocolul ce intră în numeroase structuri este sintetizat de organism într-o mare măsură. Posibilitatea organismului de a sintetiza glicocol în cantități mari este demonstrată și prin administrarea de acid benzoic, care cu glicocolul formează acidul hipuric. Ca urmare, prin urină se elimină mari cantități de acid hipuric, chiar la un regim cu conținut redus de glicocol.

În organism se sintetizează și alanină. Alanina se formează, cum s-a amintit, prin procesul de transformare prin care gruparea amino este fixată pe acidul piruvic. Acidul piruvic există în organism în cantitate suficientă. Pe aceeași cale se formează și alți aminoacizi (fig. 5.6).

Formarea aminoacizilor din glucide este un proces foarte important și constituie una din căile de contact între metabolismul proteinelor și al glucidelor. În sinteza aminoacizilor un rol important îl joacă, cum am amintit, procesele de dezaminare, transaminare și transmetilare. Practic pot fi sintetizați în organism toți aminoacizii pentru care nu există cetoacidul corespunzător.

Importanța biologică a unor aminoacizi. Din unii aminoacizi se formează substanțe biologice cu importanță deosebită (fig. 5.7).

Glicocolul, sintetizat în organism în cantități mari, ia parte la formarea creatinei, împreună cu metionina (care îi cedează o grupare metil) și arginina, precum și la sinteza purinelor, porfirinelor, a acidului glicocolic. El este sintetizat în organism din serină. Conjugat cu acidul benzoic, este eliminat prin rinichi ca acid hipuric.

Metionina este un donator de grupare metil, intervenind pe această cale în sinteza adrenalinei, creatininei și a colinei, substanță cu puternică acțiune lipotropă. Se află în alimente, cea mai mare concentrație avînd-o gălbenușul de ou. Prin cedarea grupării metil se transformă în homocisteină, care printr-un proces invers se poate transforma în metionină. La rîndul ei, homocisteina se transformă în metionină prin fixarea grupării metil din betaină.

Serina este transformată în glicocol + acid formic, reacție cu importanță deosebită, deoarece acesta din urmă are o singură unitate de carbon, care intră apoi în compoziția unor substanțe ca metionina, triptofanul, hist

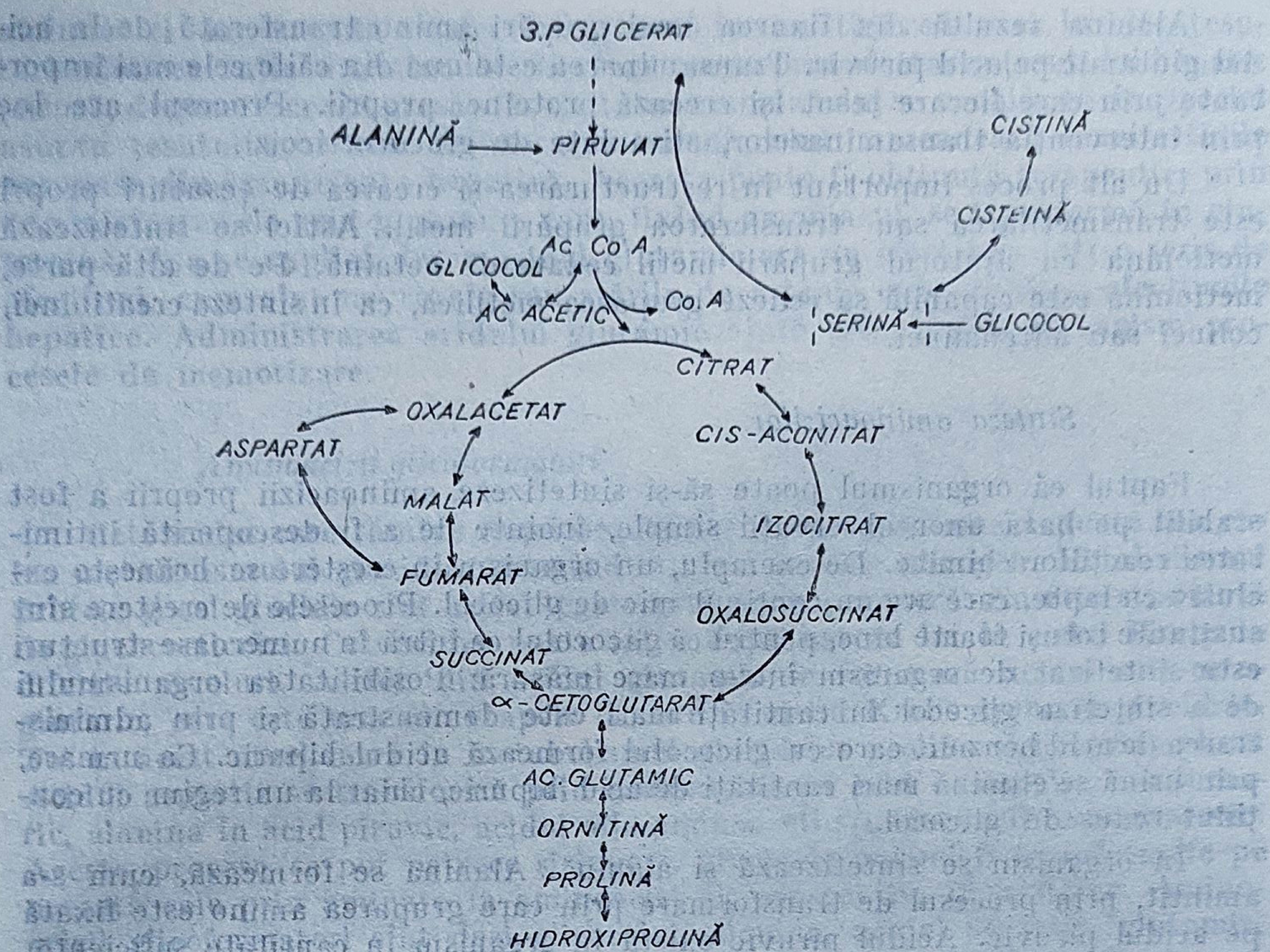


Fig. 5.6 — Interrelații metabolice între aminoacizi și glucide.

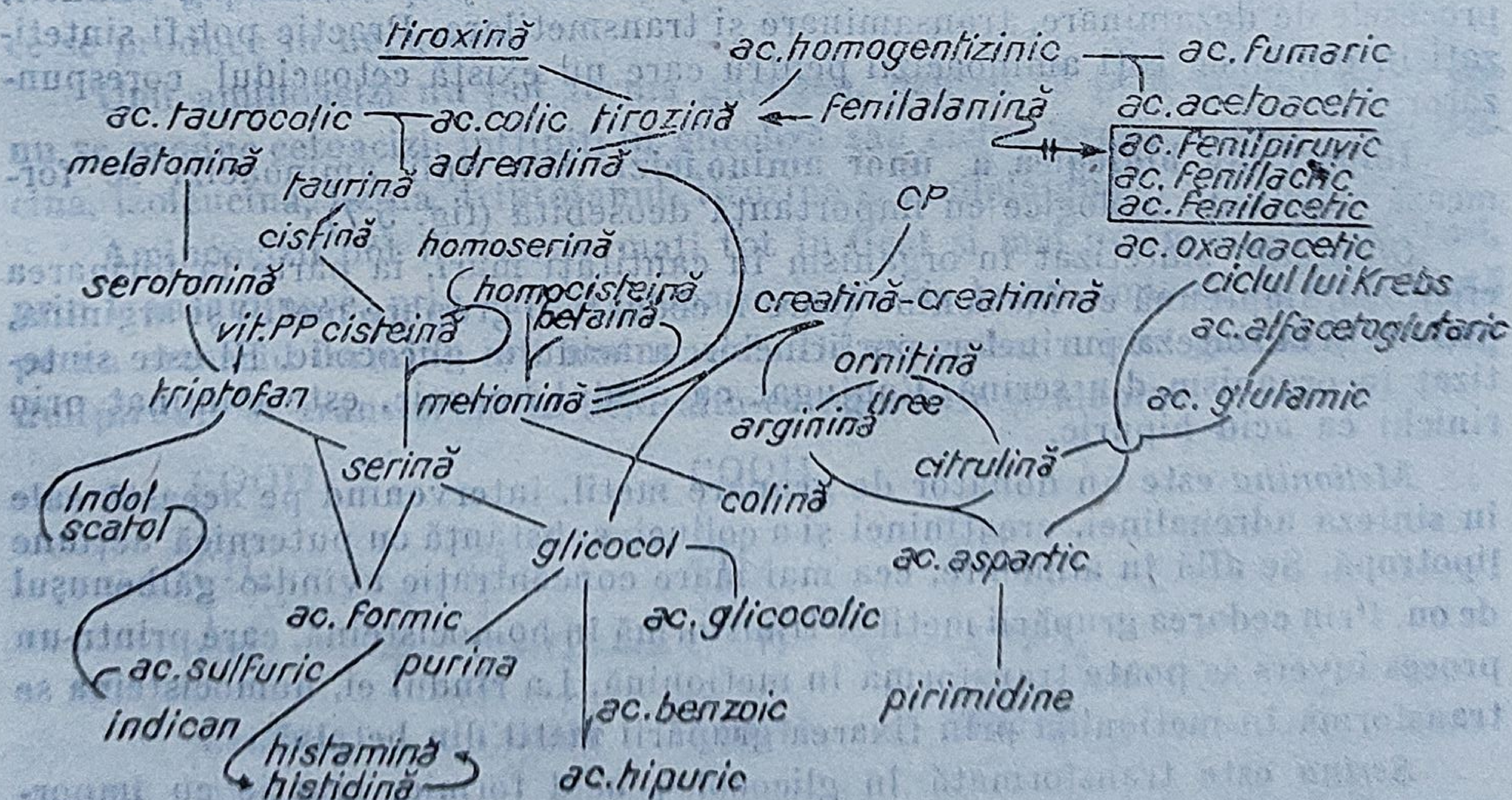


Fig. 5.7 — Schiță de interrelații dintre aminoacizi și unele substanțe cu importanță biologică aparte.

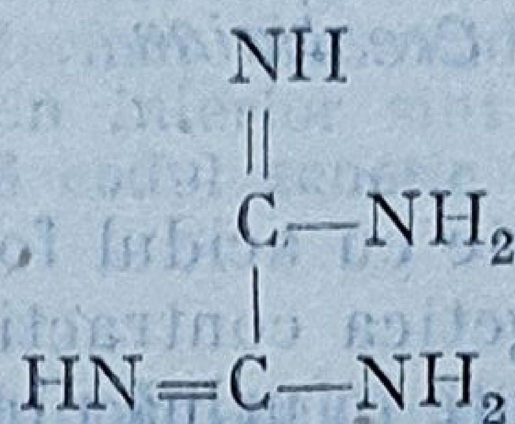
dina, purinele sau colina. Interconversiunea glicocol-serină necesită prezența acidului folic (vitamină din complexul B).

Cisteina și cistina intră în structura keratinelor (din păr, coarne, copite, unghii ș.a.). Creșterea lor accentuată, urmată de pierderea lor, constituie una din căile principale de eliminare a sulfului. Cei doi aminoacizi pot fi sintetizați cu ajutorul metioninei trecînd prin stadiul de homocisteină, care cu serina formează homoserină și cisteină.

Cistina este formată prin oxidare din două molecule de cisteină unite printr-o legătură S—S, prezentă în substanțe active, în hormoni ca ocitocina, vasopresina, insulina ș.a., conferindu-le acțiune specifică.

Cistina este un precursor al taurinei, care împreună cu acidul colic, formează acidul taurocolic din bilă.

Arginina, prin prezența grupării



joacă un rol important în formarea ureei și a creatinei. Este și un aminoacid esențial, fiind sintetizat într-o măsură mai mică decît este necesar.

Fenilalanina este un precursor al tirozinei, reacția inversă neavînd loc. Din tirozină se formează acidul homogentizinic, care dă naștere la acid fumaric și acetoacetic. În lipsa congenitală a enzimei care transformă acidul homogentizinic, el apare în urină, colorînd-o în negru (alcaptonurie). Printr-o altă tulburare metabolică, fenilalanina nu se mai poate transforma în tirozină și în urină apar ca metaboliți acid fenilpiruvic, fenilacetic și fenillactic, producînd astfel *fenilcetonuria*, asociată cu tulburări mintale. Fenilalanina și tirozina participă la sinteza tiroxinei și a adrenalinei. Este un aminoacid esențial.

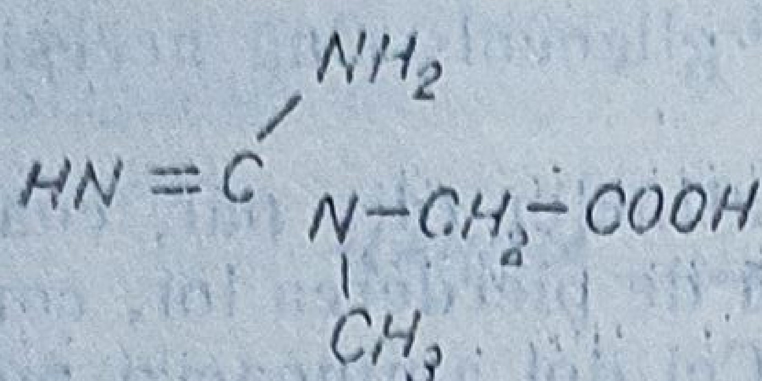
Triptofanul, aminoacid esențial, dă naștere în tractul digestiv la scatol și indol, cu miros repugnant, caracteristic materiilor fecale. O parte din indol este absorbită și conjugată cu acid sulfuric, formînd *indicanul*, eliminat prin urină. Triptofanul este un precursor al serotoninei și participă la sinteza vitaminei PP (acidul nicotinic).

Histidina se transformă prin decarboxilare în *histamină*, amină biogenă cu acțiuni complexe.

Acidul glutamic și *aspartic* constituie o cale de interferență dintre metabolismul glucidic și protidic. Glutamina, derivată din acidul glutamic, joacă un rol în transportul amoniacului și formarea ureei. Acidul glutamic fixează amoniacul îndeosebi la nivelul creierului transformîndu-se în glutamină. Joacă astfel un rol important în desfășurarea normală a proceselor psihice, deoarece amoniacul este toxic și exercită o acțiune nocivă pe sitemul nervos. Acidul aspartic are un rol însemnat în sinteza purinelor și a pirimidinelor.

Creatina și creatinina. Metabolismul creatinei și creatininei este strîns legat de metabolismul aminoacizilor, pentru că precursorii lor sînt metionona, arginina și glicocolul (glicina). Creatinina este anhidrida creatinei (fig. 5.8) și reprezintă un produs de depleție. Se elimină prin urină.

Cantitatea totală de creatinină din organism este de 120 g din care 98% se află în țesutul muscular, 1,5% în sistemul nervos și 0,5% în alte organe, din care primul loc îl ocupă testiculul.



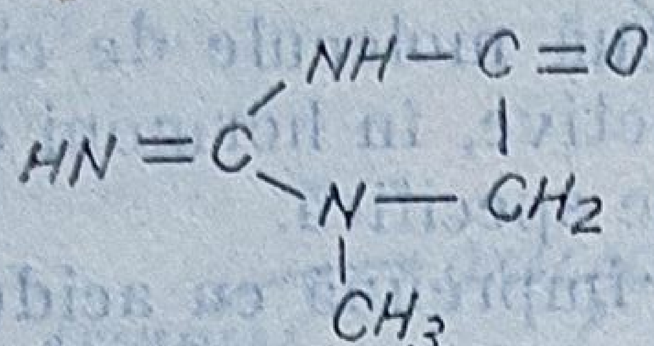


Fig. 5.8 — Creatina și creatinina.

În combinație cu acidul fosforic (creatinfosfatul) joacă un rol foarte important în energetica contracției musculare.

Creatina apare în urină pînă la pubertate, atît la sexul feminin cît și la cel masculin. Urina bărbaților maturi nu mai conține creatină. La femei creatinuria este prezentă periodic, nefiind însă legată de ciclul menstrual. Ea apare în decursul sarcinii și după sarcină. Eliminarea ei în aceste circumstanțe a fost pusă în legătură cu dezvoltarea uterului și fixarea unei cantități mari de creatină. Creșterea creatinei după sarcină a fost explicată prin involuția uterină. Această explicație satisface doar parțial deoarece creatinuria se produce și după operațiile cezariene, urmate de histerectomie, aspect încă nelămurit. Creatina apare în urina adultului în timpul creșterii masei musculare sau în urma unei involuții musculare, prin mobilizarea ei de la acest nivel.

Spre deosebire de creatină, creatinina este prezentă în mod normal în urina bărbaților și a femeilor. Bărbații elimină zilnic 1,5—3 g creatinină și femeile între 0,5 și 1,5 g. Prezența în cantitate mai mare a creatininei în urina bărbaților este în legătură cu dezvoltarea mai mare a musculaturii. Creatinuria atletelor este egală cu a bărbaților.

SINTEZA PROTEINELOR

Sinteza proteinelor este determinată de prezența în nucleu și în citoplasmă a acizilor nucleici. Aceștia servesc ca matrice pentru proteina care va fi formată, în funcție de modelul pe care îl prezintă.

Prin crearea unei fistule Eck (anastomoză porto-cavă), care exclude ficatul din circulație, înnoirea proteinelor plasmatice este afectată. Serumalbuminele sînt sintetizate în ficat. În hepatite, concentrația lor din sînge scade și crește proporția de globuline. Cu ajutorul substanțelor marcate s-a constatat că jumătate din serumalbumine se refac în 7 zile, iar globulinele, în 3 zile.

Procesul de sinteză a proteinelor a fost precizat în ultimii 30 de ani. Sinteza proteinelor are loc cu ajutorul acidului deoxiribonucleic (ADN) (fig. 5.9) și al acidului ribonucleic (ARN). ADN-ul constituie gena care conservă și transmite tiparul ereditar. ADN-ul este situat în nucleu, unde modulează formarea acidului ribonucleic (ARN) mesager, care la nivelul ribozomului dirijează sinteza proteinelor structurale proprii și a enzimelor celulare.

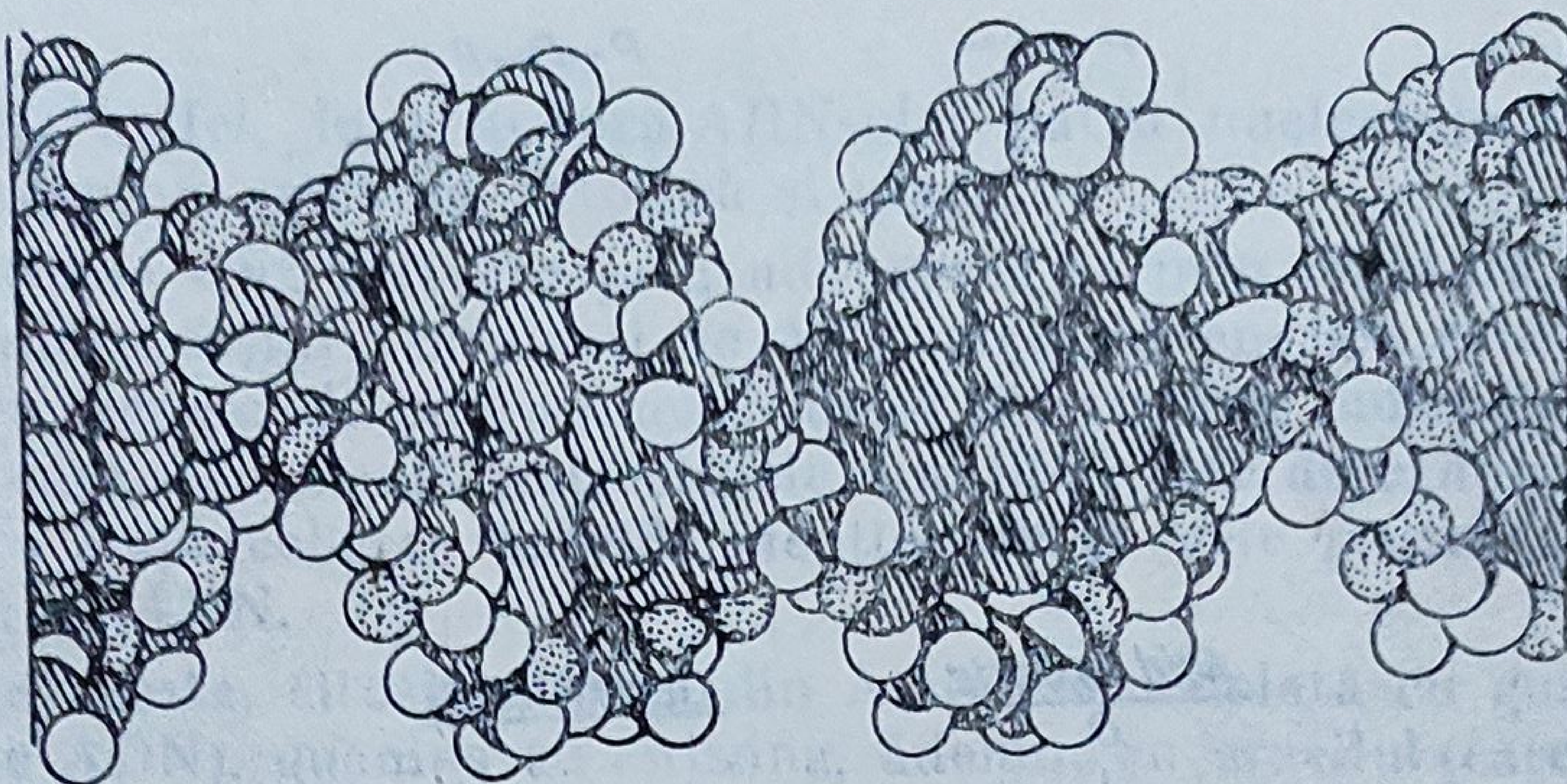


Fig. 5.9 — Fragmentul unei molecule de ADN (genă). Stratul exterior al dublu-helixului este format din acid fosforic și deoxiriboză, iar moleculele din interior sînt baze purinice și pirimidinice care determină codul genetic (după Guyton).

Greutatea moleculară a ADN-ului este de ordinul milioanelor, iar variantele lui sînt în număr de peste un milion. Multe molecule de ADN sînt însă asemănătoare, formînd în cele din urmă, prin intermediul ARN-ului, același tip de proteine.

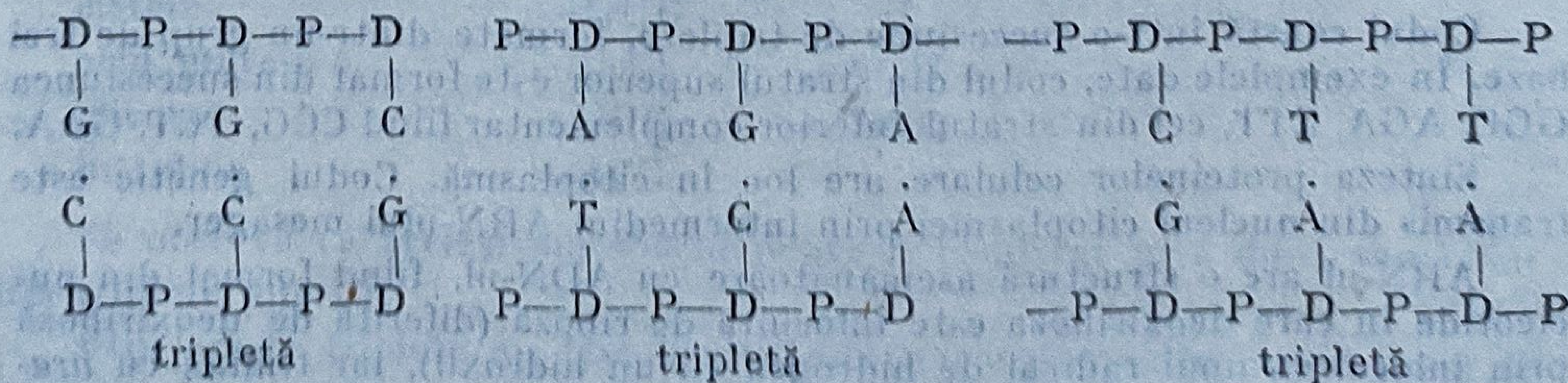
ADN-ul este format din *nucleotide*, fiecare nucleotid fiind la rîndul lui format din *nucleozid* (bază purinică sau pirimidinică + deoxiriboză) și *acid fosforic* (nucleozid + acid fosforic = nucleotid). Nucleotidul este deci format dintr-un rest de acid fosforic, deoxiriboză și o bază purinică sau pirimidinică.

Bazele purinice din ADN sînt *adenina* și *guanina* și cele pirimidinice, *timina* și *citozina* (fig. 5.10). Cei patru acizi care intră în compoziția acidului deoxiribonucleic (ADN) sînt, în consecință, acidul adenilic, guanilic, timidilic și citidilic.

ADN-ul este format din două lanțuri de nucleotide așezate față în față, legate de perechi de baze purinice și pirimidinice, după o anumită afinitate. Astfel, se împerechează următoarele nucleotide ; acidul adenilic cu acidul timidilic și acidul guanilic cu acidul citidilic.

Cele două lanțuri sînt fixate labil ceea ce conferă ADN-ului o structură care se clivează ușor. Cele două lanțuri sînt răsucite după un șir de zece nucleotide, așa încît ADN-ul prezintă o structură helicoidală. Acidul fosforic și deoxiriboza sînt situate periferic, interiorul helixului fiind ocupat de bazele purinice și pirimidinice.

În ADN putem găsi, de exemplu, următoarea succesiune biliniară :



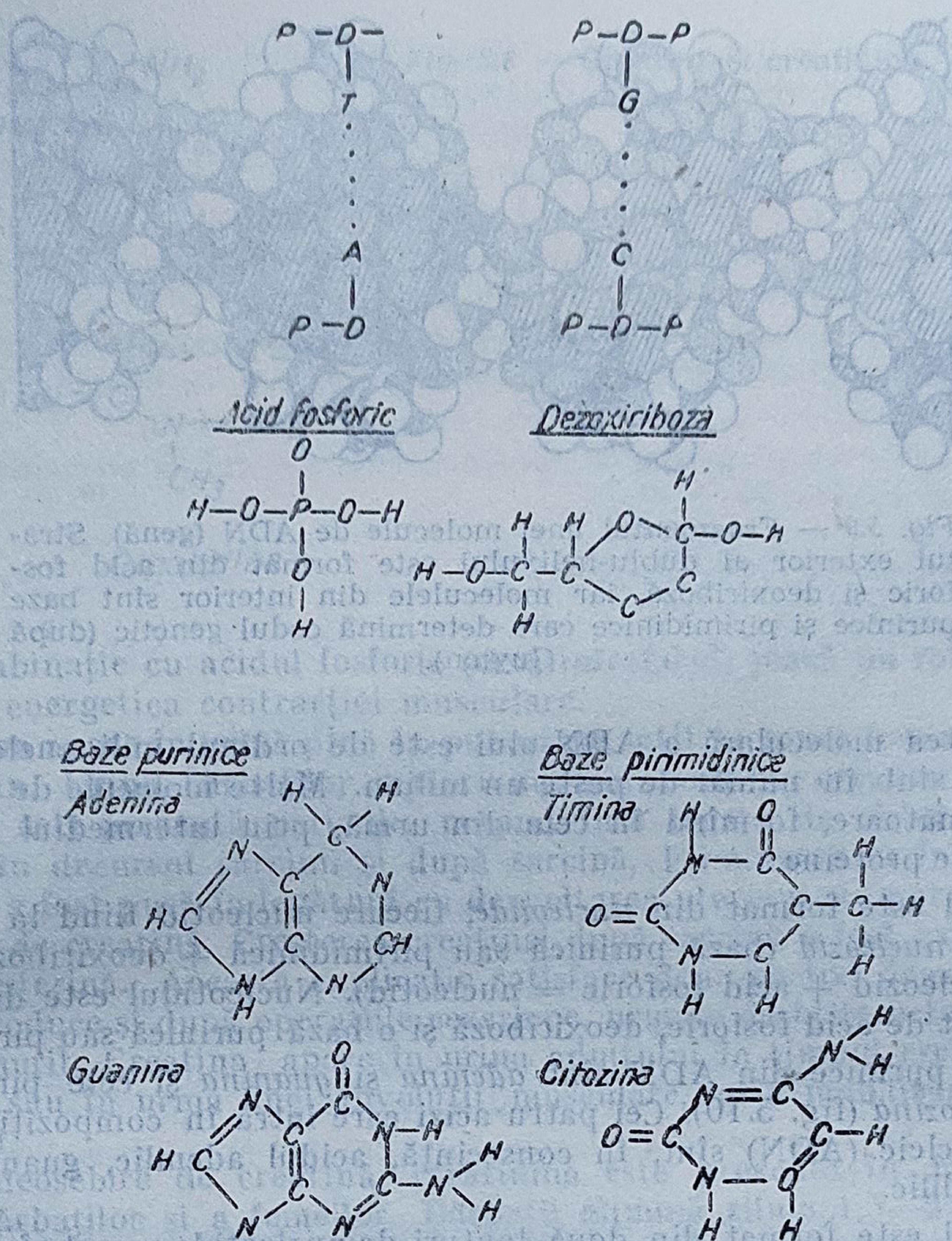


Fig. 5.10 — Elementele structurale ale ADN-ului. În structura ARN-ului, în locul deoxiribozei intră riboza, în care radicalul hidrogen din dreapta este înlocuit cu hidroxil, iar în locul timidinei intră uracilul, caracterizat prin prezența unui hidrogen (în locul radicalului metan).

Punctul indică locul legăturii labile unde are loc clivajul molecular de ADN. Prin clivare se obțin două șiruri separate de nucleotide, fiecare prezentînd libere bazele purinice și pirimidinice. Aceasta formează codul genetic, care determină structura proteinei ce va fi sintetizată.

Codul constă într-o succesiune de triplete, formate dintr-un grup de trei baze. În exemplele date, codul din stratul superior este format din succesiunea GGC, AGA, CTT, cel din stratul inferior complementar fiind CCG, TCT, GAA.

Sinteza proteinelor celulare are loc în citoplasmă. Codul genetic este transmis din nucleul citoplasmei prin intermediul ARN-ului mesager.

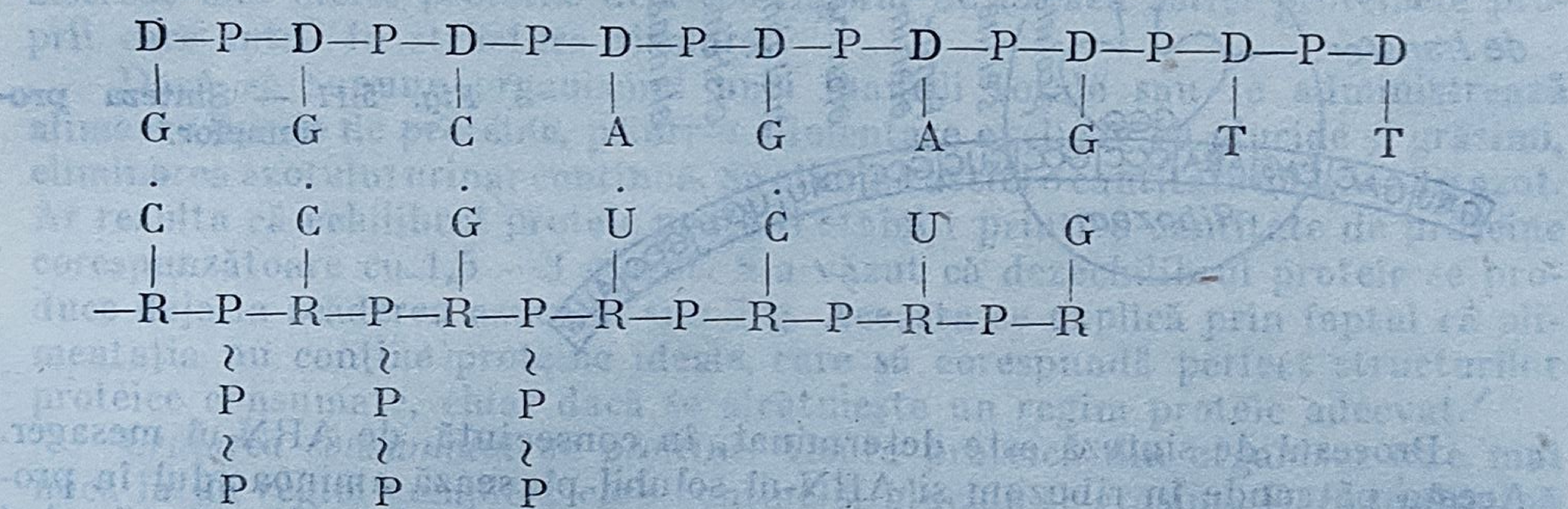
ARN-ul are o structură asemănătoare cu ADN-ul, fiind format din nucleotide în care deoxiriboza este înlocuită de riboză (diferită de deoxiriboză prin înlocuirea unui radical de hidrogen cu un hidroxil), iar timina cu *ura-*

cilul. Există, astfel, în structura ARN-ului patru nucleotide, care conțin respectiv, adenină, guanină, citozină și uracil.

Nucleotidele sînt activate prin adăugarea — prin legătură macroergică — a doi radicali fosfați, furnizați de ATP. Această energie este utilizată ulterior pentru așezarea în lanț a nucleotidelor și formarea moleculelor de ARN. Ordinea în care se plasează nucleotidele din ARN este determinată de afinitatea pentru împerecherea bazelor menționate cu cele prezentate de molecula clivată de ADN.

În felul acesta, citozina liberă din ADN este cuplată cu guanina (ca în molecula de ADN), guanina cu citozina, adenina cu uracilul (care înlocuiește timina din ADN), și timina cu adenina. După ce nucleotidele activate au fost astfel ordonate, ele se polimerizează folosind energia din legătura macroergică a celor doi fosfați. În felul acesta, se obține o moleculă liniară de ARN, în care ordinea bazelor purinice și pirimidinice este complementară cu cea din stratul liber de ADN, reproducînd astfel, într-un limbaj propriu, codul genetic al ADN-ului.

Procesul poate fi exemplificat în felul următor :



Moleculele de ARN care se formează astfel părăsesc nucleul purtînd în citoplasmă mesajul genetic complementar cu codul din ADN. Moleculele de ARN sînt formate dintr-un șir de sute sau mii de nucleotide.

Tripletele complementare celor din ADN determină ordinea aminoacizilor în viitoarea moleculă proteică, fiecare tripletă avînd afinitate pentru un aminoacid. Acest cod este de genul următor :

alanina	—CCG	—UCG	
arginina	—CGG	—AGA	—UCG
acid aspartic	—GUA		
cisteina	—UUG		
acid glutamic	—GAA	—AGU	
glicocol	—UGG	—AGG	
histidina	—ACC		

Se observă că același aminoacid poate fi codificat prin două sau chiar trei triplete diferite.

Prin aceste triplete au fost identificate unele denumite inițial „cod de nonsens", care s-a demonstrat ulterior că semnalează întreruperea procesului

de sinteză. Ele opresc astfel formarea lanțului proteic în momentul în care structura lui a fost realizată, putînd fi comparate cu punctul după o frază sau „stopul" dintr-o telegramă.

În afară de acest ARN mesager s-au descris și alte tipuri, cu semnificație mai puțin cunoscută, ca ARN-ul solubil (de transfer), care se află în citoplasmă. ARN-ul solubil are o moleculă care conține cca 70 de nucleotide. Rolul lui este de a „depista" aminoacidul în citoplasmă și de a-l păstra în viitoarea moleculă de proteine. Există un tip de ARN solubil pentru fiecare aminoacid. Ca și ADN-ul, ARN-ul solubil este format din două lanțuri de nucleotide în formă de spirală care se închid la un capăt. Se presupune că prin capătul liber se „recunoaște" sau „se citește" codul din ARN-ul mesager, celălalt fixînd aminoacidul în ordine în viitoarea proteină, cu ajutorul unei triplete, *anticodon*, complementară cu codonul din ARNm (fig. 5.11).

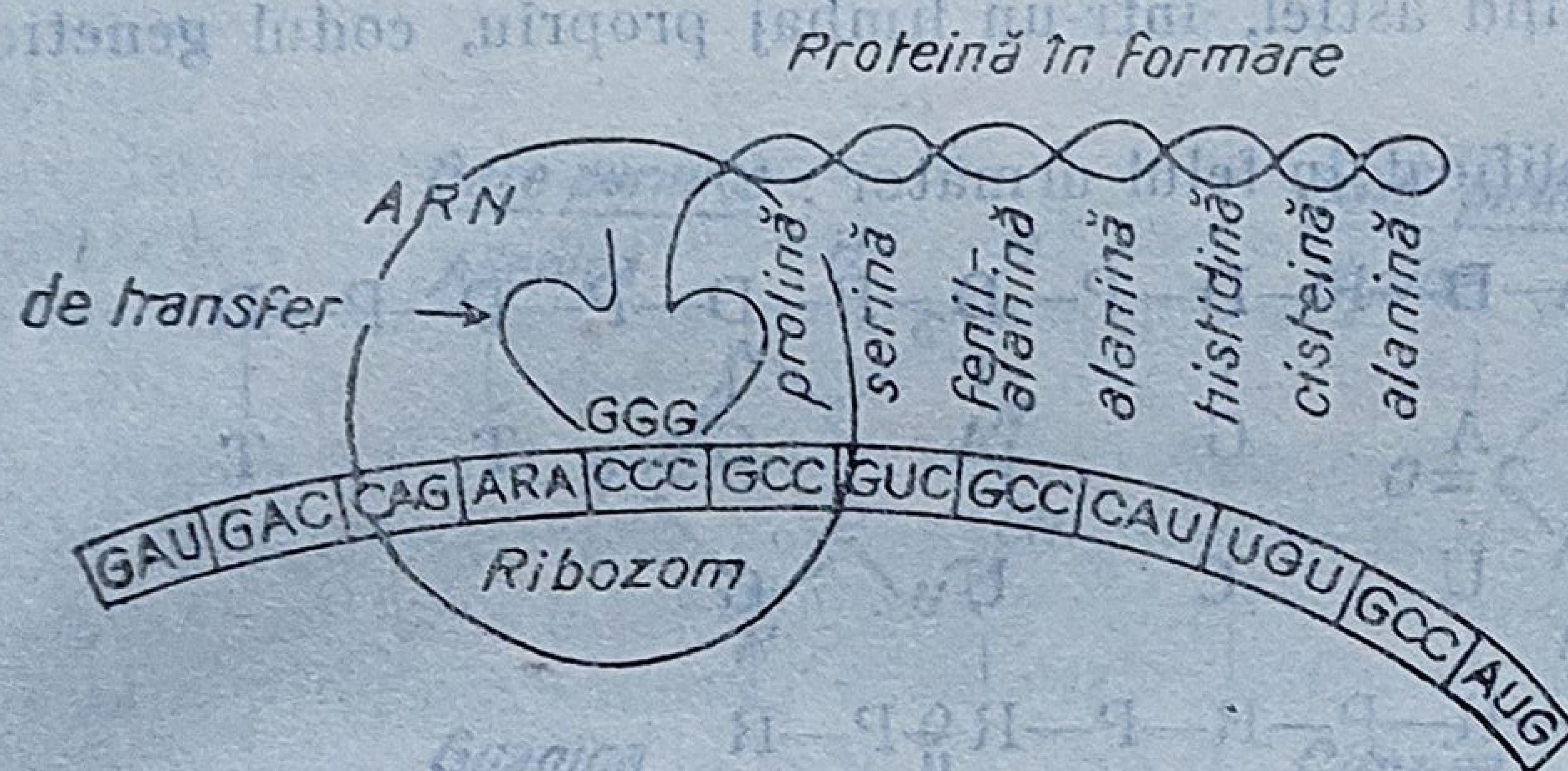


Fig. 5.11 — Sinteza proteinelor.

Procesul de sinteză este determinat, în consecință, de ARN-ul mesager. Acesta pătrunde în ribozom și ARN-ul solubil plasează aminoacidul în proteinele din citoplasmă. Procesul este întrerupt de tripleta de „stop", cînd sinteza unei proteine s-a terminat. Același lanț de ARN poate pătrunde în ribozomul învecinat și determină sinteza aceleași proteine, procesul putînd fi repetat de cca zece ori. Astfel se explică de ce în citoplasmă întîlnim același tip de proteine într-un stadiu diferit de sinteză.

Așezarea aminoacizilor în lanț prin procesul amintit realizează structuri *primare*. Acestea pot fi organizate spațial prin răsucire în structuri *secundare* și prin formare de structuri sau fibre în structuri *terțiare* de proteine.

BILANȚUL PROTEIC

Între substanțele proteice introduse în organism și cele eliminate există un echilibru. Acest echilibru poate fi apreciat după eliminarea urinară și fecală a azotului, pe de o parte, și cantitatea de azot conținută, pe de altă parte, în substanțele proteice ingerate. În limite și condiții fiziologice, cantitatea de azot introdusă în organism este egală cu cea eliminată.

Cantitatea de proteine corespunzătoare cantității de azot eliminate sau introduse în organism poate fi dedusă din faptul că 6,25 g proteine conțin aproximativ un gram de azot (azotul reprezintă 16% din compoziția substanțelor proteice, cu mici variații în funcție de acizii aminați care intră în structura lor).

În decurs de 24 ore, prin urină se elimină printr-un regim alimentar normal, 13 g azot și prin materiile fecale 1,5 g. Aceasta corespunde cu consumul a 90,62 g proteine ($14,5 \times 6,25 = 90,62$).

Dacă se introduc în organism mai puține proteine, consumul lor se reduce în mod corespunzător. Scade în consecință și cantitatea azotului eliminat. Dacă, dimpotrivă, se ingeră o cantitate mai mare de proteine, acestea sînt consumate în cantitate mai mare. Echilibrul azotat se fixează între valori mai ridicate.

Acest echilibru este păstrat doar între anumite limite. Limita inferioară se poate stabili scăzînd cantitatea de azot ingerată. Dacă se administrează treptat alimente proteice corespunzătoare cu 12 sau 10 g azot, se observă că prin urină se elimină 12, respectiv 10 g azot. Scăzînd mai departe cantitatea de proteine, echilibrul între ingestă și excretă este păstrat pînă la 7 g azot. Cantitatea minimă de proteine prin care poate fi păstrat un echilibru azotat poartă denumirea de *minim proteic*. Dacă se scade cantitatea de azot ingerată la 6 g, azotul continuă să se elimine în cantitate de 7g, ceea ce înseamnă că se consumă mai multe proteine decît se ingeră. Se produce în consecință un dezechilibru proteic, și bilanțul azotului devine negativ. În organism sînt distruse mai multe proteine decît se ingeră. Se uzează astfel proteinele proprii care intră în structura tisulară.

Dacă se supune organismul unei inaniții totale sau se administrează alimente lipsite de proteine, printr-o alimentare exclusiv cu glucide și grăsimi, eliminarea azotului urinar continuă. Se elimină astfel o cantitate de 1,5—3 g azot. Ar rezulta că echilibrul proteic poate fi stabilit printr-o cantitate de proteine corespunzătoare cu 1,5 —3 g azot. S-a văzut că dezechilibrul proteic se produce deja la scăderea azotului sub 7 g. Aceasta se explică prin faptul că alimentația nu conține proteine ideale, care să corespundă perfect structurilor proteice consumate, chiar dacă se alcătuiește un regim proteic adecvat.

Cruțarea consumului de proteine. Uzura proteică din organism este mai mică la un regim complex, care conține și glucide și grăsimi. Dacă se elimină glucidele din alimentație, consumul proteinelor crește brusc, peste valoarea justificată de consumul caloric. Deci, glucidele au un efect de protejare a metabolismului proteic, explicat prin formarea de cetoacizi care prin transaminare produc proteine proprii.

Acțiune de protecție au și grăsimile, cu condiția să fie administrate împreună cu glucidele.

Valoarea nutritivă a proteinelor

Valoarea nutritivă a proteinelor este determinată de digestibilitatea și compoziția lor. Compoziția proteinelor este în funcție de aminoacizii din care sînt formate, iar digestibilitatea, de gradul în care acestea se absorb.

Digestibilitatea se calculează după diferența dintre azotul pe care îl conțin proteinele ingerate și azotul eliminat prin tractul digestiv. Diferența ne indică azotul absorbit, respectiv cantitatea de proteine absorbite. În acest calcul se are în vedere și azotul metabolic eliminat, conținut în epiteliile descuamate, în fermenții digestivi și în unele substanțe excretate de intestin. Valoarea lui este de 0,5—1,5 g zilnic. Azotul absorbit corespunde în consecință cu diferența dintre azotul ingerat și cel eliminat, din care se scade azotul metabolic.

Digestibilitatea = N absorbit = N ingerat — N fecal (N alimentar neabsorbit + N metabolic).

Proteinele de origine animală sînt în general mai digerabile decît cele vegetale. Digestibilitatea proteinelor *animale* este cuprinsă între 90 și 98% (procentaj care exprimă proteinele absorbite) iar a proteinelor *vegetale* între 75 și 80%. În cazul unor proteine de grîu ca glutenul (gliadină + glutalină), acesta poate să fie însă de 100%.

Diferența dintre digestibilitatea proteinelor animale și vegetale rezultă din prezența celulozei în cele din urmă, care le împiedică digestia, și, în consecință absorbția. O parte din proteinele vegetale sînt astfel eliminate nedigerate.

Compoziția proteinelor contribuie la valoarea nutritivă a unui aliment în funcție de calitatea aminoacizilor pe care îi conțin. Există aminoacizi importanți care trebuie să fie neapărat introduși în organism, prin substanțe alimentare proteice, pentru că ei nu se pot sintetiza în organism. Aceștia sînt *aminoacizii esențiali*. Ei nu pot fi sintetizați în organism pentru că organismul nu dispune de cetoacizii corespunzători. În consecință, trebuie să fie conținuți în proteinele ingerate.

Aminoacizii esențiali sînt : treonina, valina, leucina, izoleucina, arginina histidina, triptofanul, metionina, fenilalanina și lizina.

În funcție de conținutul lor în aminoacizi esențiali, proteinele au o valoare alimentară mai mare sau mai mică, asigurînd astfel într-o măsură variată creșterea organismului sau conservarea greutății.

Există *proteine incomplete*, care nu pot asigura existența organismului. Printre acestea se numără *zeina* din porumb, care nu conține triptofan și lizină. Valoarea nutritivă a porumbului este ameliorată însă de prezența gluteinei.

Importanța alimentară a triptofanului și a lizinei poate fi demonstrată prin alimentarea exclusivă a unui șobolan cu zeină. Acesta moare după 7 zile. Adăugarea triptofanului îi asigură o supraviețuire de 33 de zile. Dacă în dietă se introduce și lizina, viața și creșterea ponderală este asigurată (fig. 5.12).

O altă proteină incompletă este *gelatina*, care nu conține triptofan și tirozină (care provine din fenilalanină). Nu poate menține viața și nici creșterea unui organism. *Fazeolina* (din fasole) este săracă în triptofan ; dacă fasolea

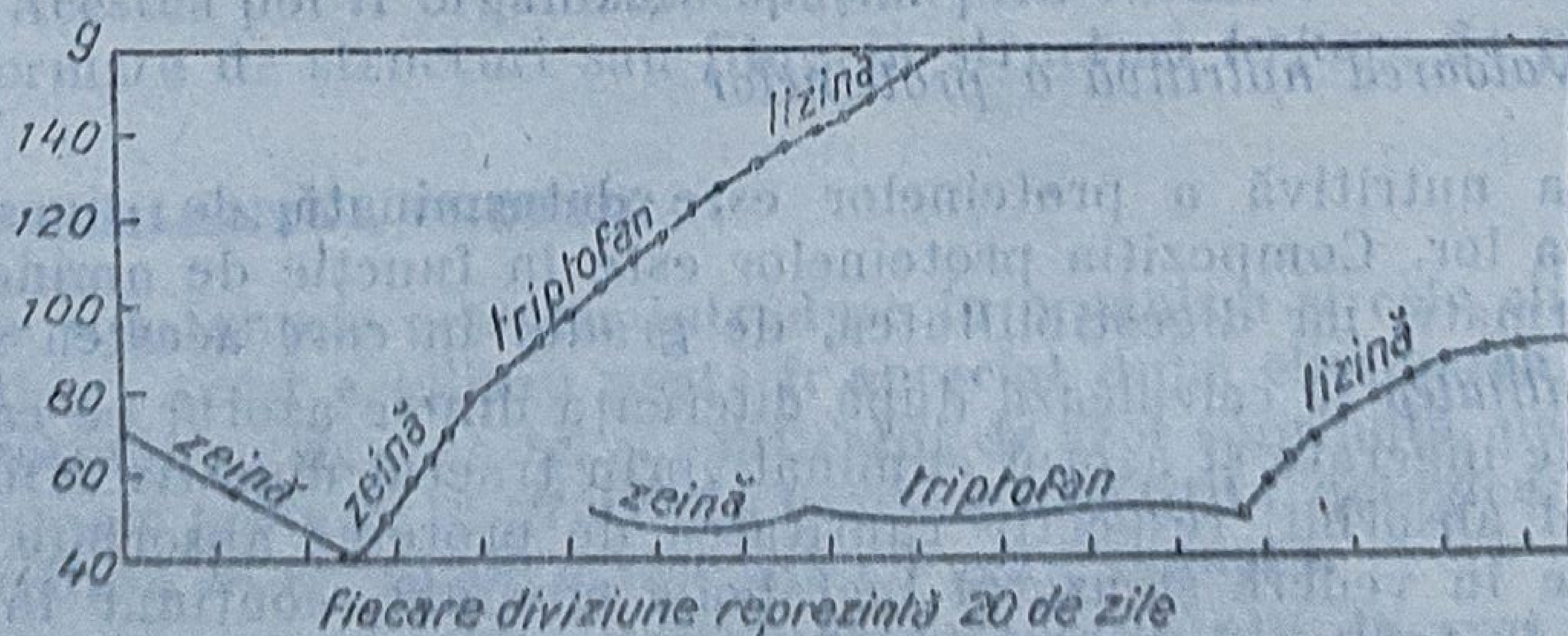


Fig. 5.12 — Zeina este o proteină incompletă pentru că nu conține triptofan și lizină. Adăugarea triptofanului prelungește viața. Adăugind și lizină se asigură și o dezvoltare normală (după Mendel).

ar fi alcătuită numai din fazeolină ar fi un aliment incomplet. Conține însă și alte proteine. Și digestibilitatea fasolei este redusă.

Proteinele de calitate inferioară trebuie corectate. Valoarea alimentară a unor proteine sărace în triptofan, de exemplu, poate fi corectată administrînd concomitent o proteină săracă în alt aminoacid dar bogată în triptofan. În acest sens gelatina se completează cu paste făinoase provenite din grîu și din orez. Mămăliga devine un aliment excelent dacă este ingerat împreună cu lapte sau ouă.

Dacă în alimentație se adaugă *lactalbumină* în proporție de 9—10%, creșterea organismului este asigurată. Lactalbumina este o proteină excelentă pentru organismele în creștere. Tot așa și *ovalbumina* și *ovovitelina*. Ele se află, de altfel, la dispoziția organismului în dezvoltare.

Acțiunea dinamică specifică. Substanțele proteice introduse în organism au proprietatea de a stimula metabolismul. Introducerea de proteine în organism într-o cantitate corespunzătoare cu 100 cal crește consumul metabolic de bază cu 30 cal. Această acțiune stimulatoare poartă denumirea de „acțiune dinamică specifică" (ADS). Acțiunea dinamică specifică a glucidelor și grăsimilor este mai puțin importantă (6%, respectiv 4%).

Acțiunea dinamică specifică nu este încă suficient explicată. Se presupune că rezultă din procese endergonice, ca sinteza ureei în cazul metabolismului proteic sau sinteza glicogenului în cazul glucidelor.

METABOLIZAREA BAZELOR PURINICE ȘI PIRIMIDINICE

Nucleoproteinele sînt descompuse prin digestie, de către pepsină, în proteine și acizi nucleici, iar aceștia de către nucleotidază și apoi de nucleozidază, pînă la baze purinice sau pirimidinice (deoxiriboză, riboză și P). După absorbție, aceste baze sînt supuse unui proces metabolic de degradare (fig. 5.13).

După absorbție, *adenina* este transformată de adenază în hipoxantină, transformată de hipoxantinoxidază în xantină, care se transformă cu ajutorul xantinoxidazei în acid uric. Tot în acid uric se transformă și *guanina*, după ce guanaza a transformat-o în xantină.

Acidul uric este forma finală de eliminare a bazelor purinice la om, maimuță și la cîinele dalmațian, ca și la insectele din ordinul dipterelor.

La mamifere (în afară de cele enunțate), la insecte (în afară de diptere), acidul uric este transformat de uricază în alantoină, transformată la unele specii în acid alantoic și mai departe în uree (la majoritatea peștilor). La crustacee, ureea este descompusă de ureează în amoniac și bioxid de carbon.

Produsul final de eliminare a bazelor pirimidinice este ureea

Uricemia (concentrația de acid uric în sînge) este de 3 mg/100 ml. Este crescută în *gută*, cînd poate depăși 10 mg/100 ml. Mecanismul prin care se produce această creștere este încă neclar. S-a presupus că se datorește unei eliminări scăzute prin urină. Totuși nu acesta este mecanismul pentru că hiperuricemia premerge retenției renale de acid uric. În gută apar depozite de urat de sodiu, care se depun sub formă de cristale la nivelul cartilajelor, ceea ce explică inflamația și sensibilitatea mare a articulațiilor care însoțesc această afecțiune.

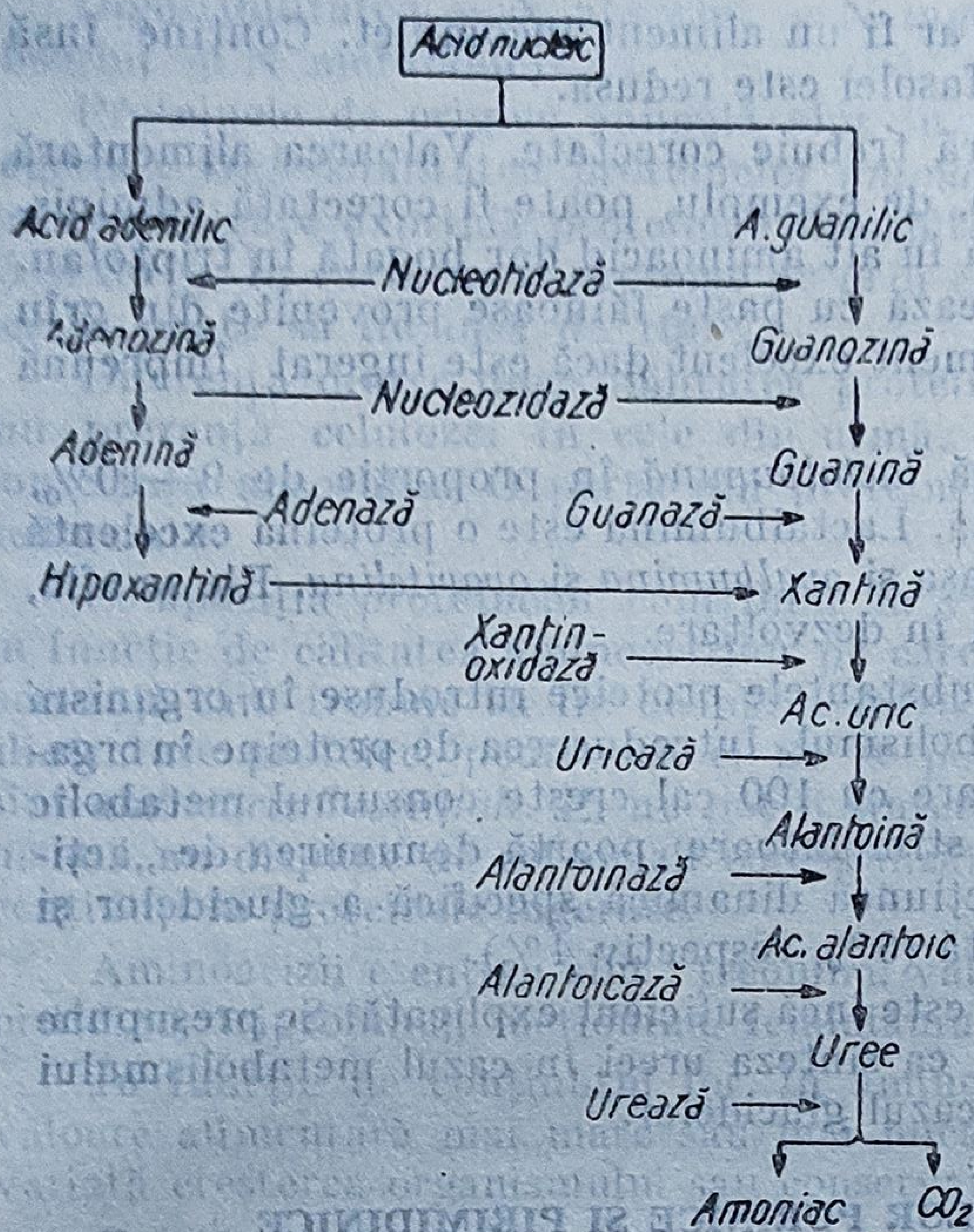


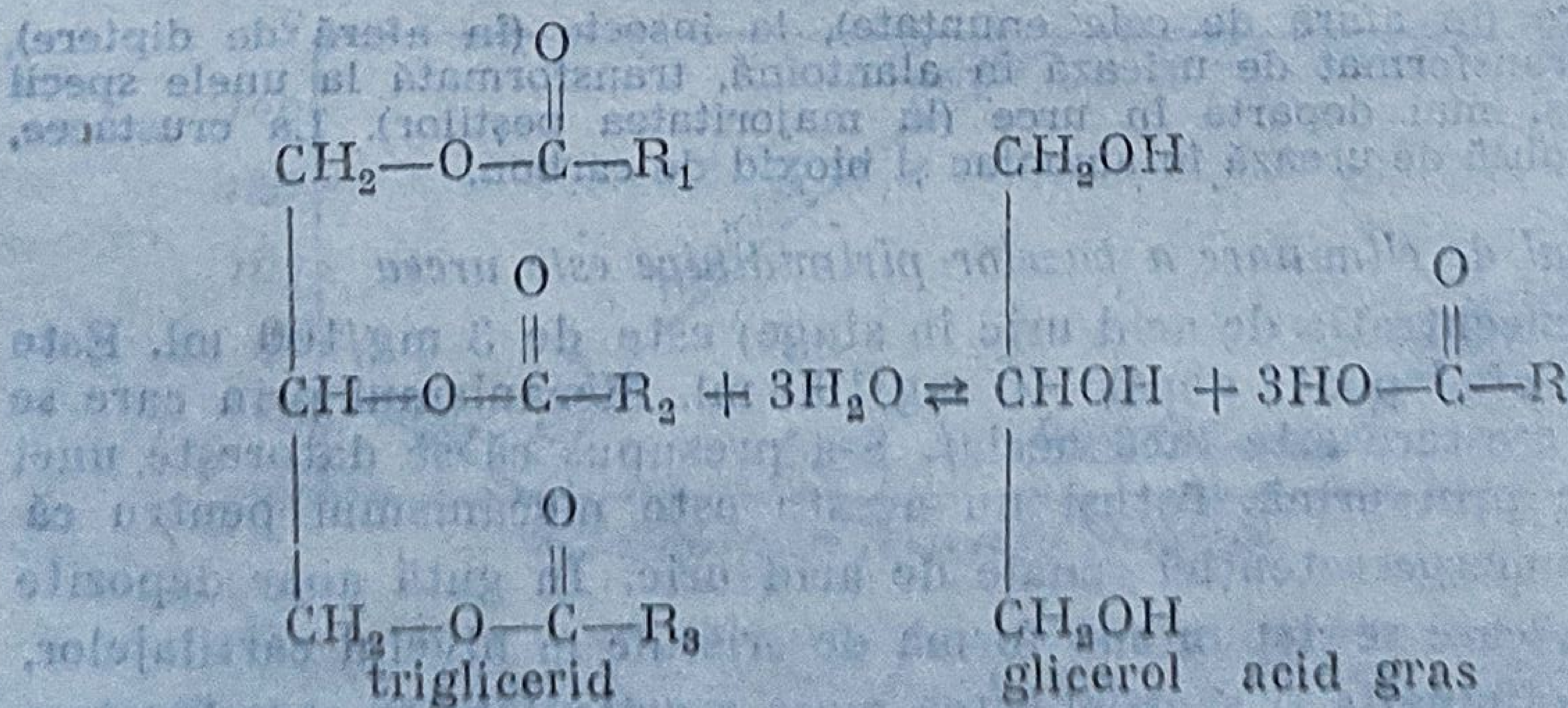
Fig. 5.13 — Metabolizarea bazelor purinice (după Best și Taylor, modificat).

METABOLISMUL INTERMEDIAR AL LIPIDELOR

Lipidele se împart în grăsimi neutre (esteri ai acizilor grași cu glicerina, trigliceride), fosfolipide (lecitine, cefaline, sfingomieline) și esteri ai acizilor grași cu colesterolul (de aceea și metabolismul colesterolului este studiat împreună cu metabolismul lipidelor).

GRĂSIMILE NEUTRE (TRIGLICERIDELE)

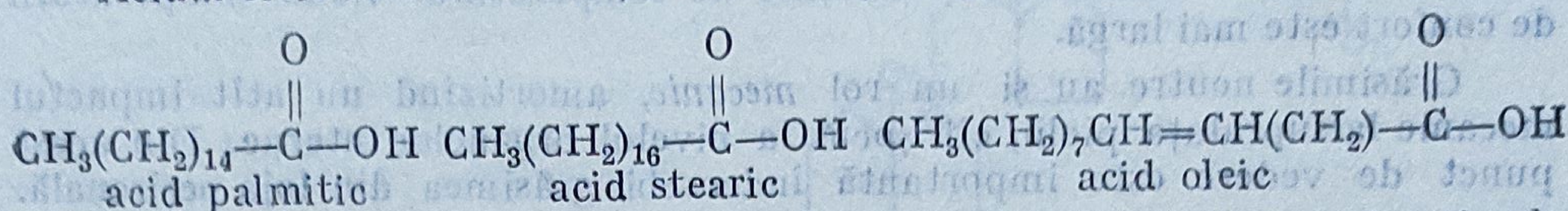
Grăsimile neutre sînt descompuse în tractul digestiv de lipază în glicerol și acizi grași :



$$\begin{array}{l} CH_2-O-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-R_1 \\ | \\ CH-O-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-R_2 \\ | \\ CH_2-O-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-R_3 \\ \text{triglicerid} \end{array} + 3H_2O \rightleftarrows \begin{array}{l} CH_2OH \\ | \\ CHOH \\ | \\ CH_2OH \\ \text{glicerol} \end{array} + 3HO-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-R \;\; \text{acid gras}$$

R reprezintă un lanț de lungime și saturație diferite.

Acizii grași cei mai importanți din grăsimea animală sînt acizii *palmitic* (16 C), *oleic* (18 C) și *stearic* (18 C), cu un număr par de atomi de carbon.
Acidul oleic este nesaturat, avînd o dublă legătură :



$$CH_3(CH_2)_{14}-\overset{\displaystyle O}{\overset{\|}{C}}-OH \quad CH_3(CH_2)_{16}-\overset{\displaystyle O}{\overset{\|}{C}}-OH \quad CH_3(CH_2)_7CH=CH(CH_2)-\overset{\displaystyle O}{\overset{\|}{C}}-OH$$

acid palmitic acid stearic acid oleic

Ei sînt prezenți în diverse proporții în grăsimile diferitelor specii animale sau vegetale sau în grăsimile diferitelor țesuturi. Compoziția lor diferă la același animal, în funcție de climă și alimentație. Grăsimile animalelor și chiar ale omului din zonele de climat rece conțin acid oleic în cantitate mare, care le oferă un punct de topire mai sczut.

Dacă după o perioadă de inaniție se administrează o cantitate mare de grăsime străină, aceasta apare în depozitul de grăsimi al organismului, așa cum a demonstrat Khüne, care a hrănit cîini ținuți în prealabil la un regim carențial de grăsimi, cu seu de oaie, sau ulei vegetal, care apar în depozitul lor adipos, cum reiese din punctul de topire mai coborît. Aceasta demonstrează capacitatea limitată a organismului de a metaboliza și de a sintetiza grăsimi.

Acizii grași, după ce sînt transferați prin polul apical prin enterocit se retransformă în citoplasmă cu ajutorul glicerolului în grăsimi neutre proprii care pătrund în mediul intern — prin chiliferele intestinale (ceea ce explică culoarea albă a limfei postprandiale) — în circulația generală și apoi ajung la ficat și alte țesuturi unde sînt metabolizate. Lipemia este supusă la foarte mari variații în funcție de alimentație, ceea ce înseamnă că nu există un mecanism prompt de reglare.

Depozitare. Grăsimile sînt depozitate la nivelul ficatului și în alte țesuturi (celular, subcutanat, epiploon, pericard, țesut retroperitoneal, plămîn, loja perirenală, mușchi).

În reglarea lipemiei intervine o *acțiune lipopexică* a plămînului, fapt care explică de ce sîngele venos postprandial este mai bogat în grăsimi decît sîngele arterial. Grăsimile sînt temporar depozitate în țesutul pulmonar, de unde sînt mobilizate treptat, printr-un mecanism comparabil glicolizei de la nivelul ficatului (Nițescu).

Rol. Rolul principal al grăsimilor neutre este de a constitui o importantă *sursă energetică.* Prin oxidarea unui gram de proteină sau de glucide se produc 4,1 calorii, dar a unui gram de grăsime, 9,3 cal. Grăsimile înmagazinează deci o cantitate mare de energie. Ele sînt metabolizate într-o anumită măsură în condițiile unui regim alimentar normal și constituie o rezervă în stările de inaniție. Numai după consumarea depozitului de grăsimi începe și uzura țesuturilor structurale.

Grăsimile îndeplinesc și un *rol funcțional.* Ele intervin în procesele metabolice nu numai ca sursă de energie, ci și prin prezența unor anumiți acizi grași, deosebit de importanți, cum sînt *acidul linoleic, linolenic arahidonic,* care nu pot fi sintetizați în organism, datorită unui grad mare de nesaturare. În țesutul hepatic se poate sintetiza acidul oleic, care are o singură dublă legătură. Acizii linoleic, linolenic și arahidonic pot fi comparați cu acizii aminați esențiali. Prezența lor în alimentație este obligatorie. Din cauza marii lor importanțe funcționale au fost încadrați printre vitamine, sub numele generic de *vitamină F.* Lipsa vitaminei F din organism se manifesă în primul rînd prin leziuni cutanate.

Grăsimile neutre intervin și în *termoreglare*. Țesutul adipos subcutanat formează un strat izolator față de mediul înconjurător. De aceea, organismul feminin este mai rezistent la variațiile de temperatură. Zona temperaturii de confort este mai largă.

Grăsimile neutre au și un rol *mecanic*, amortizînd nu atît impactul mecanic la suprafața pielii, cît șocul la nivelul organelor interne. Din acest punct de vedere este importantă îndeosebi grăsimea din loja perirenală.

Origine. Grăsimile neutre provin în primul rînd din cele alimentare. Acestea nu constituie însă singura sursă, așa cum reiese și din faptul cunoscut de zootehnicieni privitor la îngrășarea gîștelor prin îndopare cu porumb și al porcilor, cu cartofi. Același lucru reiese din faptul că laptele de vacă conține mai multă grăsime decît cea ingerată.

Transformarea glucidelor și a proteinelor în grăsimi poate fi înțeleasă dacă urmărim căile de metabolizare a acizilor grași.

FOSFOLIPIDELE

Fosfolipidele, reprezentate de *lecitine*, *cefaline*, *sfingomieline* și *acizi fosfatidici*, sînt importante din punct de vedere funcțional, constituind — alături de grăsimile neutre — o formă de transport al grăsimilor prin sînge și al acizilor grași prin membrana celulară.

Repartiția fosfolipidelor este diferită în funcție de țesut. În țesutul nervos, fosfolipidul cel mai important este sfingomielina. Ficatul și splina conțin puțină sfingomielină și cantități mai mari și în proporții egale de lecitină și cefalină. Conținutul în diferite fosfolipide este deci caracteristic pentru structura țesuturilor.

Rol. Anumite țesuturi în stare de activitate prezintă un conținut crescut de fosfolipide, ceea ce demonstrează importanța lor funcțională în diferite procese biologice. De exemplu, conținutul în fosfolipide din glandele salivare active este mai mare decît al celor în repaus.

Ele îndeplinesc și roluri mai deosebite. Astfel, o cefalină este constituentul principal al tromboplastinei. Fosfolipidele sînt, alături de colesterol, un important constituent al țesutului nervos, după cum reiese din *turnover*-ul lor lent. Această prezență asigură și stabilitatea structurală a țesutului nervos.

COLESTEROLUL

Metabolismul colesterolului se studiază împreună cu al lipidelor deoarece se află esterificat cu acizii grași și pentru că derivă din metabolismul lor intermediar. Prezența grăsimilor în alimentație ușurează absorbția colesterolului. În epiteliul digestiv este supus din nou esterificării. În organism, colesterolul (fig. 5.14) se află în diferitele țesuturi sub formă liberă și sub formă esterificată.

Suprarenalele conțin 90% din colesterol sub formă esterificată, iar plasma 72%. Creierul și bila conțin colesterol liber. După eliminarea lui în tractul digestiv prin bilă este parțial resorbit, fiind transportat din nou la ficat (circuit enterohepatic). În parte, este eliminat sub această formă împreună cu materiile fecale. Concentrația normală a colesterolului din plasmă (colesterolemia) este de 123—274 mg/100 ml.

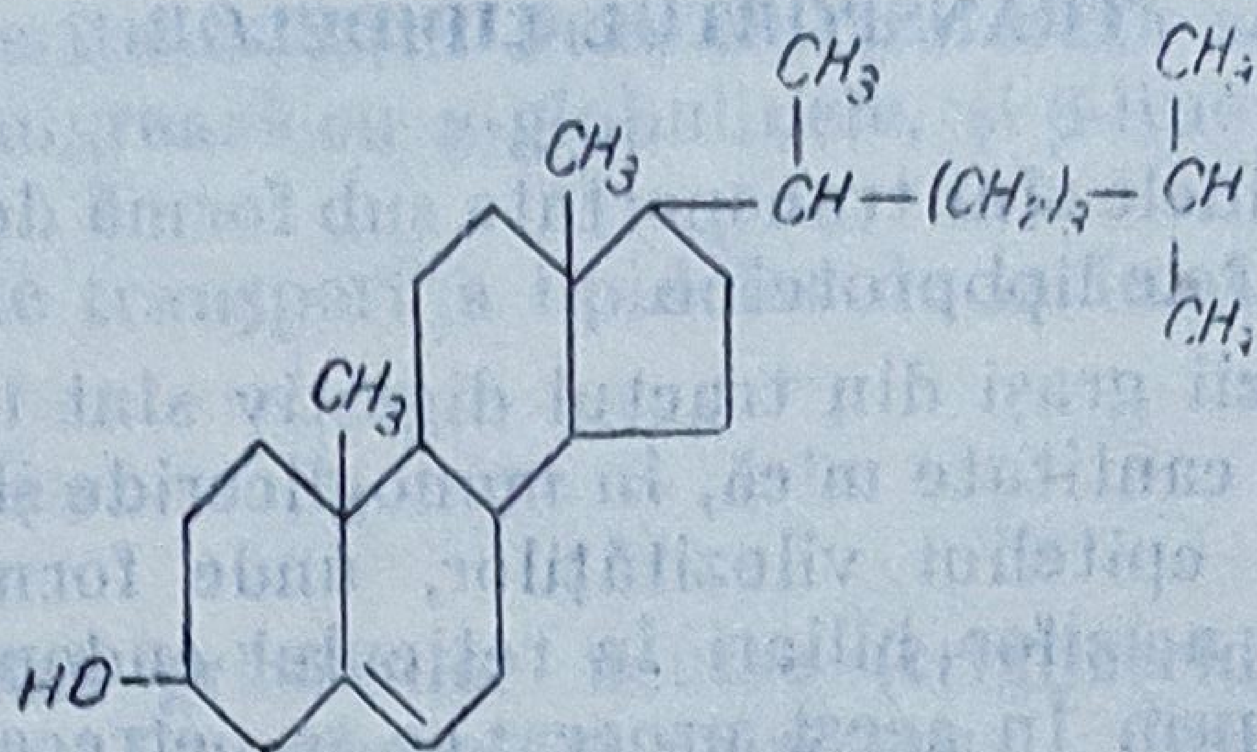


Fig. 5.14 — Colesterolul.

Rol. Colesterolul are o structură asemănătoare cu o serie de substanțe de mare importanță, ca hormonii corticosuprarenali, sexuali, vitaminele D, unele substanțe cancerigene, obținute artificial, substanțele digitalice, ceea ce sugerează rolul lui biologic. În unele cazuri, s-a stabilit o legătură directă între acestea și colesterol.

Este un precursor al hormonilor corticosuprarenali, cum reiese din diminuarea conținutului lor în corticosuprarenală după administrarea de hormon adrenocorticotrop (ACTH). Prin administrare de colesterol cu carbon marcat, acesta apare în hormonii corticosuprarenali.

Colesterolul este și un precursor al acidului colic, contribuind astfel la formarea acidului glicocolic și taurocolic.

Alături de alte lipide, impermeabilizează pielea pentru apă și pentru alte substanțe. Prin același mecanism previne evaporarea, cruțînd apa pentru organism.

Ca și fosfolipidele, trigliceridele și unele proteine insolubile, colesterolul contribuie la formarea membranelor celulare și intracelulare (ale nucleului, mitocondriilor, reticulului endoplasmatic, aparatului Golgi, lizozomilor), prin proprietatea lui de a nu solubiliza apa.

Sinteza. Colesterolul este parțial de proveniență alimentară (exogenă) fiind sintetizat și în organism (endogen), din AcCoA. Rata de sinteză a colesterolului variază în funcție de cantitatea ingerată. Dacă prin alimente se introduce o cantitate mai mare, cea sintetizată este mai mică și invers ceea ce înseamnă că există un mecanism de reglare a acestui proces.

Reducerea ingestiei de colesterol la bolnavii hipercolesterolemici rămîne totuși o măsură terapeutică valabilă pentru că ajută la scăderea concentrației lui plasmatice.

Absorbția colesterolului poate fi redusă prin administrarea concomitentă de fitosteroli (conținuți în uleiuri vegetale) cu care intră în competiție.

În sinteza colesterolului intervine acidul acetic activat, AcCoA substanță de răscruce în metabolismul intermediar.

Sinteza și eliminarea colesterolului presupun o înnoire continuă. La șoareci, perioada de înlocuire completă a colesterolului este de 30—35 de zile.

Colesterolul se depune pe arterele mari, formînd plăci ateromatoase și provocînd modificări degenerative ale peretelui în care se infiltrează fibroblaști și se depune calciu, provocînd arterioscleroza. Suprafața rugoasă a plăcilor ateromatoase favorizează formarea cheagului. O colesterolemie crescută favorizează ateromatoza.

TRANSPORTUL LIPIDELOR

Lipidele sînt transportate sub formă de chilomicroni, de acizi grași neesterificați și de lipoproteine.

Acizii grași din tractul digestiv sînt transferați în glicerol și acizii grași și într-o cantitate mică, în monogliceride și chiar digliceride. După transferul lor prin epiteliul vilozităților, unde formează *micelii*, particule organizate în jurul acizilor biliari în reticulul endoplasmatic, se resintetizează trigliceride proprii. În acest proces, ce se petrece asemănător și în alte țesuturi inițial acidul gras se combină cu ATP și CoA și formează acil-CoA. Acesta se combină cu glicerofosfatul furnizat de calea glicolizei și generează acid fosfatidic, ce se transformă în triglicerid. Digliceridul împreună cu o nouă moleculă de acil-CoA formează un triglicerid propriu țesutului în care a avut loc procesul de sinteză.

O altă cale de sinteză a trigliceridelor este combinarea directă a acizilor grași cu glicerolul sau a monogliceridelor cu acil-CoA în trigliceride. La polul bazal al enterocitelor, trigliceridele formează, împreună cu fosfolipidele, colesterolul și proteinele care le înconjură, chilomicroni.

Chilomicronii sînt picături fine de 0,5 μ, care după alimentație apar în limfă și apoi în sînge. Concentrația lor în plasmă crește pînă la 1—2% și îi conferă un aspect lăptos, uneori gălbui. După 2—3 ore sînt descompuși și plasma se clarifică.

În chilomicroni trigliceridele reprezintă 85%, fosfolipidele 7%, colesterolul 7% și proteinele 1%. Acestea din urmă sînt adsorbite pe suprafața lor externă, crescîndu-le stabilitatea și prevenindu-le adeziunea.

În sînge chilomicronii sînt supuși acțiunii lipoproteinlipazei, care desface trigliceridele în glicerol (folosit apoi de celule pe calea metabolismului glucidic, ca sursă energetică imediată sau după ce se transformă în glicogen), și acizi grași care în combinație cu albuminele (acizii grași neesterificați) sînt transportați în celule.

Utilizarea grăsimilor neutre din chilomicroni este crescută prin trecerea sîngelui prin vasele țesutului adipos, miocard și mușchii scheletici, țesuturi bogate în lipoproteinlipază, eliberînd acizi grași. Acțiunea lipoproteinlipazei este stimulată de heparină, cu rol de cofactor.

Chilomicronii pot fi înglobați ca atare în celulele hepatice, care apoi îi descompun.

Acizii grași neesterificați (liberi) se combină cu albuminele din cauza ionizării. Concentrația lor în plasmă sanguină este abia de 10 mg% fiind totuși importantă, așa cum o demonstrează *turnover*-ul crescut, ca și creșterea de cinci ori a concentrației cînd utilizarea grăsimilor este crescută, ca în diabet, înfometare sau regim lipidic excesiv. Catecolaminele cresc concentrația plasmatică de acizi grași liberi.

Lipoproteinele constituie peste 95% din lipidele plasmatice în perioadele interdigestive cînd chilomicronii dispar. Acestea sînt un amestec de colesterol (180 mg%), trigliceride (160 mg%), fosfolipide (200 mg%) și proteine (200 mg%), realizînd în total o concentrație de 740 mg%.

Ele pot fi împărțite după diferite criterii. Prin electroforeză se împart de exemplu în α-lipoproteine, care migrează cu α-globulinele, și β-lipoproteine, care migrează cu β-globulinele.

Lipoproteinele sînt o formă de transport a lipidelor de la ficat (în care se formează) la țesuturi.

Oxidarea acizilor grași

Prima etapă a metabolismului grăsimilor neutre (trigliceridele) este hidrolizarea, sub acțiunea lipazelor, în glicerol și acizi grași. Catabolismul grăsimilor neutre înseamnă de fapt catabolismul glicerolului și al acizilor grași.

Glicerolul rezultat din scindarea lipolitică a grăsimilor neutre urmează calea comună de metabolizare a glucidelor prin transformarea lui în β-glicerofosfat, fosfogliceraldehidă și dihidroxicetonfosfat.

Acizii grași urmează o cale metabolică aparte. Ei nu pot intra în ciclul de degradare metabolică oxidativă decît printr-o prealabilă activare prin cuplare cu CoA, de unde rezultă acil-CoA. Urmează apoi scindarea treptată de AcCoA.

Scindarea unei grupări AcCoA se produce la nivelul carbonului β în raport cu gruparea carboxilică (Knoop, 1904), de unde și denumirea de β-oxidație dată acestei căi de degradare. Prin formarea AcCoA rezultă un acid gras care se combină din nou cu CoA și, printr-un nou circuit, se eliberează o nouă moleculă de acetil-CoA. Reacția se repetă ciclic pînă la degradarea completă a acidului gras prin pierderea treptată de fragmente de cîte 2C. Fiecare ciclu care rupe doi atmoi de carbon trece prin reacții succesive, cunoscute sub denumirea de „spirala acizilor grași" sau ciclul Lynen, care începe prin activarea acidului gras. Oxidarea parcurge cicluri de reacții din care rezultă un radical acil-CoA, cu doi atomi de carbon mai puțin, eliberați sub formă de acetil-coenzimă A (AcCoA). Aceasta ia calea ciclului Krebs sau este folosită pentru sinteza glicogenului. Fiecare ciclu de desfacere a doi carboni sub formă de AcCoA din care rezultă un radical de acid gras cu doi atomi de carbon mai puțin are loc în cinci etape succesive. Astfel, acidul gras se combină cu coenzima A, folosind energia dintr-o moleculă de ATP, rezultînd pirofosfat și AMP, ca și un radical de acil-CoA. Acest radical acil cedează apoi cîte doi atomi de H, întîi pe FAD și apoi pe NAD, prin etape succesive. Radicalul de acil-CoA rezultat este printr-o ultimă etapă desfăcut în acil-CoA cu doi atomi de carbon mai puțin decît acidul gras inițial, și o moleculă de acetil-coenzimă A (fig. 5.15). Din fiecare ciclu rezultă în consecință patru atomi de H, care sînt preluați de FAD și NAD. AcCoA generează pe calea ciclului acizilor tricarboxilici cîte opt atomi de H pentru fiecare ciclu și o moleculă de ATP. Rezultă astfel un număr mare de atomi de hidrogen care sînt oxidați intrînd în reacțiile de oxidoreducere, fie la nivelul NAD, generînd astfel fiecare pereche de H cîte trei ATP, fie la nivelul FAD, generînd fiecare pereche cîte doi ATP.

Cantitatea de energie eliberată prin β-oxidare este astfel foarte mare și depinde de lungimea lanțului par de atomi de carbon. Astfel, din oxidarea completă a unei molecule de acid stearic (cu 18 C) rezultă un total de 148 molecule de ATP. Din acestea sînt consumate însă inițial, pentru combinarea moleculei de acid gras cu coenzima A, două legături macroergice, cîștigul net fiind deci cu doi ATP mai puțin, în cazul acidului stearic, ales ca exemplu de 146 molecule de ATP.

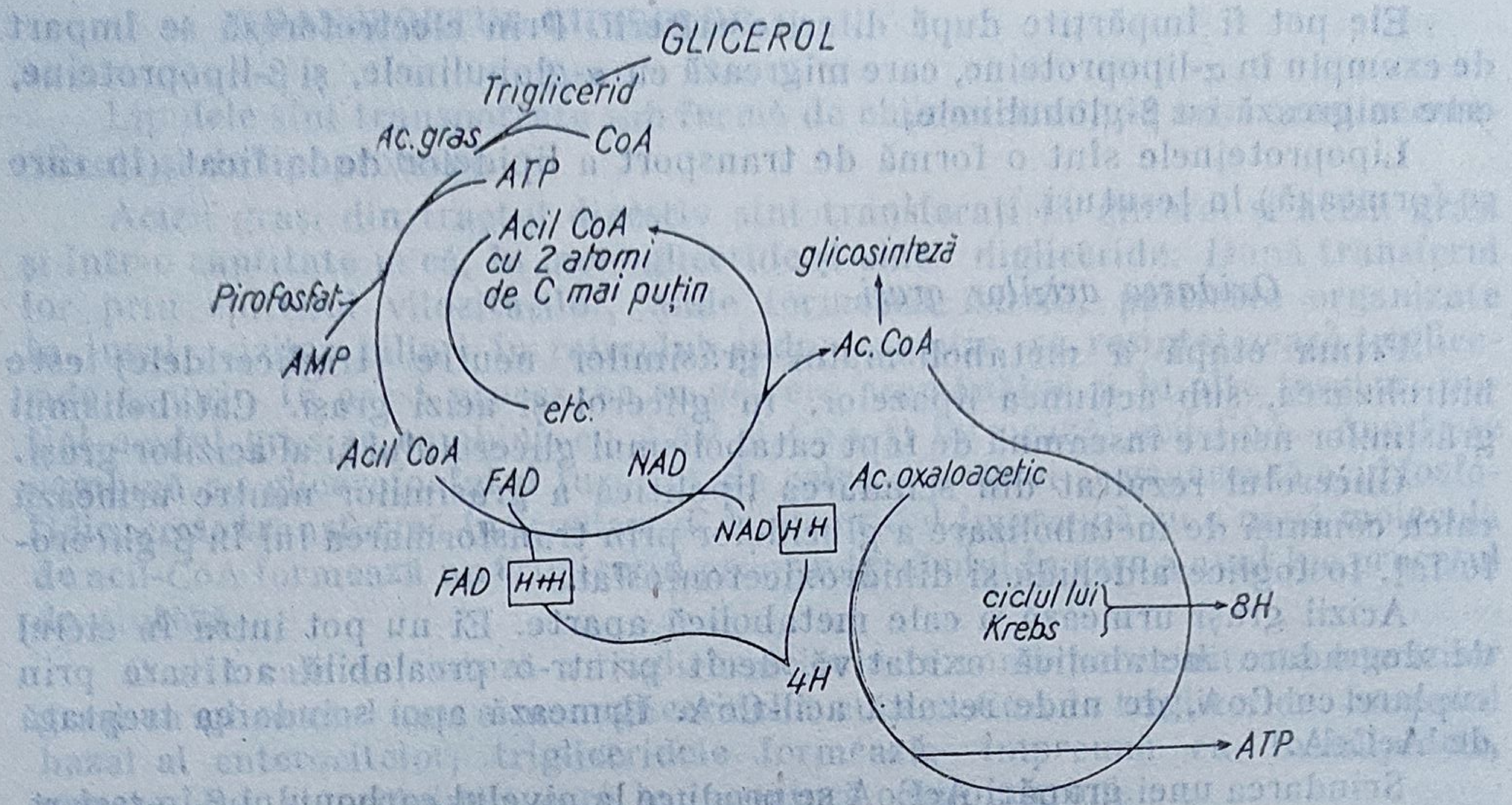


Fig. 5.15 — Beta-oxidarea (schematic).

Degradarea acizilor grași are loc în primul rînd în țesutul hepatic (50%). Nu toți acizii grași sînt necesari pentru procesele energetice locale, o cantitate fiind transportată la diferite niveluri sub diverse forme. O cantitate importantă este transportată ca acid acetoacetic, metabolitul direct al degradării oxidative a acizilor grași. Acesta este transportat liber prin sînge, pătrunzînd cu ușurință prin membranele celulare în citoplasmă. Datorită acestui fenomen, cu toată cantitatea mare formată, concentrația lui plasmatică nu trece de 1 mg%. Cînd consumul periferic de lipide este însă intens (diabet, inaniție, alimentație excesivă cu grăsimi), cantitatea de acid acetoacetic formată întrece posibilitățile de metabolizare. Concentrația lui plasmatică poate ajunge pînă la 100 mg%.

Prin reducere, acidul acetoacetic se transformă în acid β-hidroxibutiric, iar prin decarboxilare în acetonă, componenți normali ai plasmei, care formează împreună corpii cetonici (fig. 5.16).

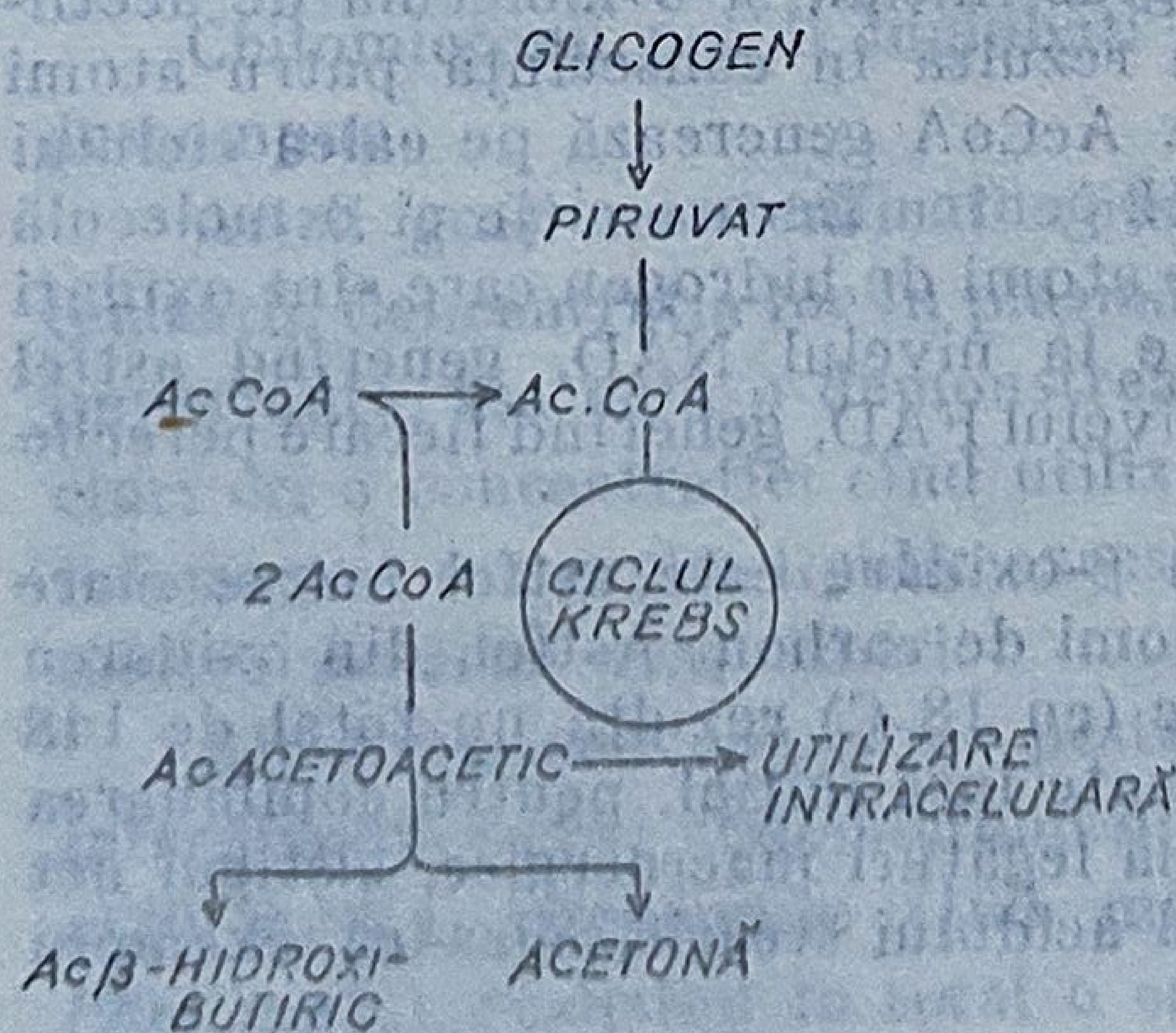


Fig. 5.16 — Căile de transformare a AcCoA rezultate din beta-oxidare și formarea corpilor cetonici.

Corpii cetonici sînt transportați liber prin sînge în țesuturile extrahepatice, fiind apoi metabolizați pe calea ciclului acizilor tricarboxilici pînă la CO_2 și H_2O.

În condiții patologice (diabet ș.a.) se produce o acumulare excesivă de corpi cetonici în sînge, care se elimină prin urină și plămîn în cantități mari. Prin plămîni se elimină acetona, fiind un compus volatil, fapt care conferă respirației un miros caracteristic.

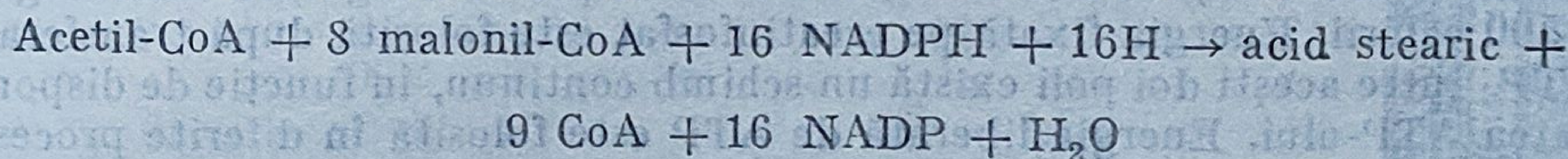
Acidul acetoacetic, hidroxibutiric generează o acidoză metabolică agravată și prin depleția consecutivă de sodiu la nivelul renal.

Metabolismul intermediar al lipidelor se poate adapta la un aport excesiv de grăsimi (ca de exemplu în alimentația eschimoșilor), prin consum crescut periferic de acid acetoacetic.

Biosinteza acizilor grași

Sinteza acizilor grași are loc pe două căi distincte : una intramitocondrială care se folosește de enzimele implicate în spirala de degradare β-oxidativă care se desfășoară în acest caz invers, iar a doua pe calea malonil-CoA, citoplasmatică, îndeosebi în țesutul adipos.

Calea malonil-CoA implică prezența de CO_2, Mg^{++}, $NADPH_2$, de ATP și a unei unități de acetil-CoA ca acceptor al unui rest de 2C necesar pentru alungirea catenei (pentru sinteza unui acid gras cu 2C mai mult). NADPH-ul derivă din calea fosfogluconatului de metabolizare a glucidelor. Sinteza unei molecule de acid stearic s-ar petrece astfel după următoarea reacție :



$$\text{Acetil-CoA} + 8\ \text{malonil-CoA} + 16\ \text{NADPH} + 16\text{H} \rightarrow \text{acid stearic} + 9\ \text{CoA} + 16\ \text{NADP} + H_2O$$

Biosinteza trigliceridelor

Acizii grași cu 14—18 atomi de carbon sînt transferați în trigliceride cu ajutorul glicerolului furnizat de glicerofosfatul rezultat din degradarea glicolitică.

Sinteza trigliceridelor în diferite țesuturi se poate produce pe mai multe căi, și anume : prin esterificarea directă a glicerolului cu acizii grași sub acțiunea lipazelor ; din monogliceride în prezența ATP-ului, CoA și Mg^{++}, prin transformarea acizilor grași în formă activă de acil-CoA ; din α-glicerofosfat și acil-CoA prin formarea intermediară de acizi fosfatidici.

Ultima cale de sinteză a trigliceridelor este cea mai importantă și le corelează metabolismul cu al fosfatidelor.

Sinteza trigliceridelor este stimulată de excesul alimentar în glucide, proces prin care în grăsimile formate într-un volum mic se înmagazinează o rezervă energetică mai mare. Transformarea are loc atît în ficat cît și în alte țesuturi. Din ficat, trigliceridele sînt transportate în plasmă prin lipoproteine. Sinteza lipidelor din glucide este condiționată de insulină.

Acizii grași și apoi trigliceridele pot fi sintetizate și din aminoacizi, prin intermediul acetil-CoA, după ce au intrat în ciclul Krebs (vezi fig. 5.6).

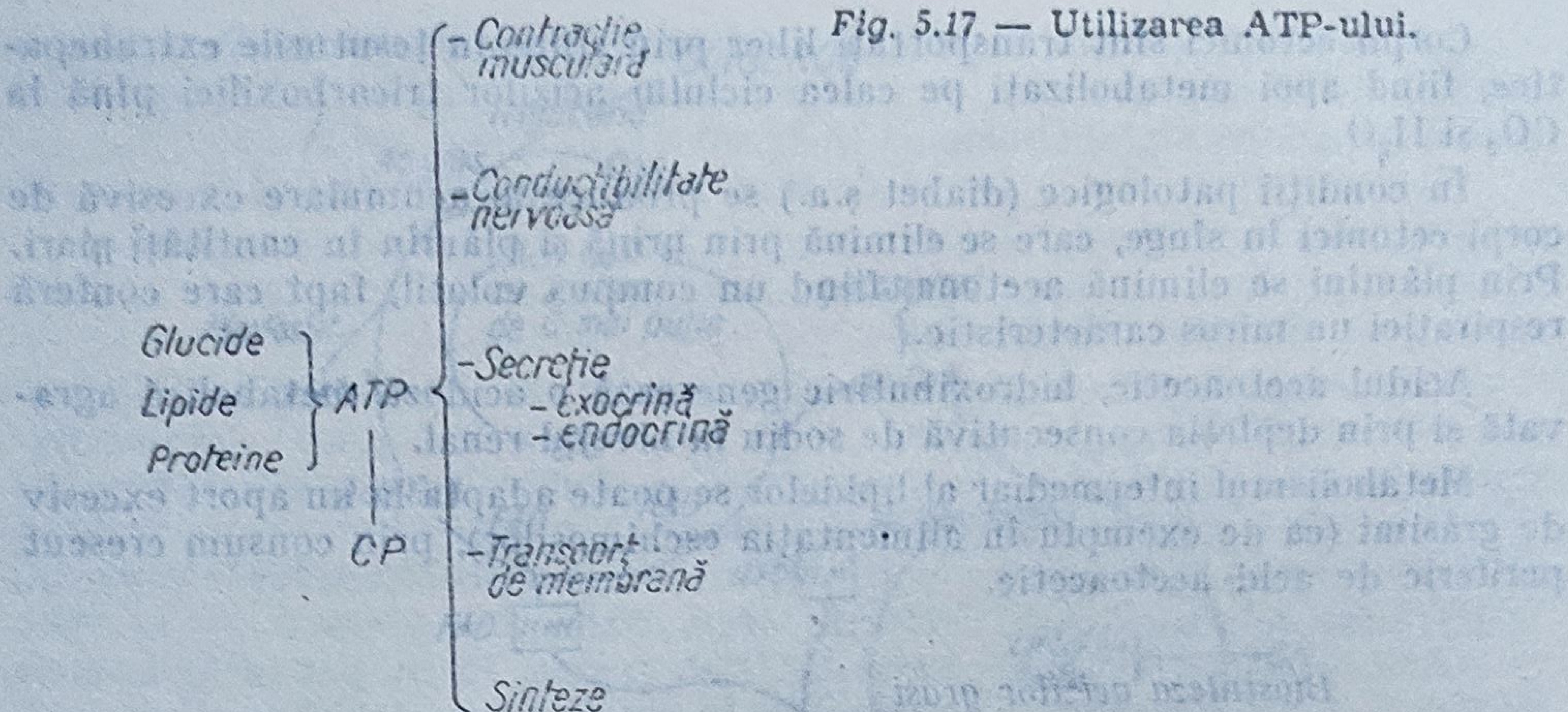


Fig. 5.17 — Utilizarea ATP-ului.

METABOLISMUL ENERGETIC

Din metabolismul glucidelor, lipidelor și proteinelor rezultă ATP-ul care înmagazinează energia utilizată apoi pentru desfășurarea diferitelor funcții. Legătura macroenergetică a fosforului conține 8 000 calori pe mol. Excesul de energie produs prin formarea unei cantități mari a ATP este transferat creatinfosfatului (CP), în care fosforul este fixat printr-o legătură macroergică de 9 500 calorii. Energia fixată pe creatinfosfat este folosită după transferare pe ATP. Între acești doi poli există un schimb continuu, în funcție de disponibilitatea ATP-ului. Energia liberată de ATP este folosită în diferite procese, iar cînd acestea necesită o energie mai mică, restul ATP este pierdut sub formă de căldură.

Energia ATP-ului este utilizată pentru: contracția musculară; conducerea impulsului nervos; sinteza mediatorilor chimici; transportul prin membrană; absorbția intestinală; sinteza proteinelor (legătura peptidică necesită multă energie), a acizilor grași, fermenților, hormonilor (fig. 5.17) ș.a.

Paralel cu aceste procese se produce căldură. Măsurarea căldurii ne indică în consecință, în mod indirect, și intensitatea metabolismului intermediar.

CALORIMETRIA

Măsurînd cantitatea totală de căldură degajată de un organism se poate aprecia cantitatea de energie consumată.

Unitatea de măsură a căldurii degajate de organism este caloria (Cal, kcal), care este cantitatea de căldură necesară unui litru de apă pentru a-și ridica temperatura cu un grad centigrad.

Măsurarea cantității de căldură produsă de un organism se face prin calorimetrie directă și indirectă.

Calorimetria directă. Calorimetria directă constă în măsurarea căldurii produse de corp. Această metodă a fost propusă încă de Lavoisier, care a

calculat căldura produsă de un animal după cantitatea de gheaţă pe care o topeşte (fig. 5.18). Ulterior, s-au construit aparate de dimensiuni variate (calorimetre), folosite pentru animale sau oameni. Astfel este, de exemplu, aparatul Atwater Roza-Benedict (fig. 5.19).

Acesta constă dintr-un spaţiu închis între pereţi dubli de cupru (Cu), între care circulă printr-un sistem de tuburi o cantitate de apă. Aceasta absoarbe căldura produsă în interior. Cu ajutorul a două termometre (T_1, T_2) se apreciază temperatura apei care intră în dispozitiv şi a celei care îl părăseşte. Cantitatea de apă care circulă este măsurată cu ajutorul unui contor (C). Termometre plasate în pereţii de cupru (T_3) şi în spaţiul interior liber (T_4) le indică temperatura. Cu un termometru rectal se apreciază temperatura subiectului. Aerul eliminat din cameră este trecut şi uscat printr-un absorbant (acid sulfuric), în care sînt opriţi vaporii produşi prin respiraţie şi transpiraţie. Cantitatea de apă fixată este măsurată prin cîntărirea acidului sulfuric (A). Aerul uscat este trecut apoi printr-un recipient cu calciu sodic care reţine bioxidul de carbon (B). Îmbogăţit în oxigen (O_2) aerul este reintrodus în camera în care se respiră.

Caloriile produse se calculează după diferenţa de temperatură între T_1 şi T_2, înmulţită cu cantitatea de apă care a trecut în unitatea de timp prin sistemul de tuburi + greutatea apei eliminate prin evaporare $\times$ 0,586 (căldura pierdută de corp prin evaporarea unui gram de apă) $\pm$ modificări ale temperaturii corpului. Se obţine astfel cantitatea de calorii degajată de organism într-un anumit interval de timp.

Dacă procedeul este bine condus, se obţin valori foarte apropiate de cele calculate prin calorimetrie indirectă, la care se pretează, paralel, şi aparatul descris.

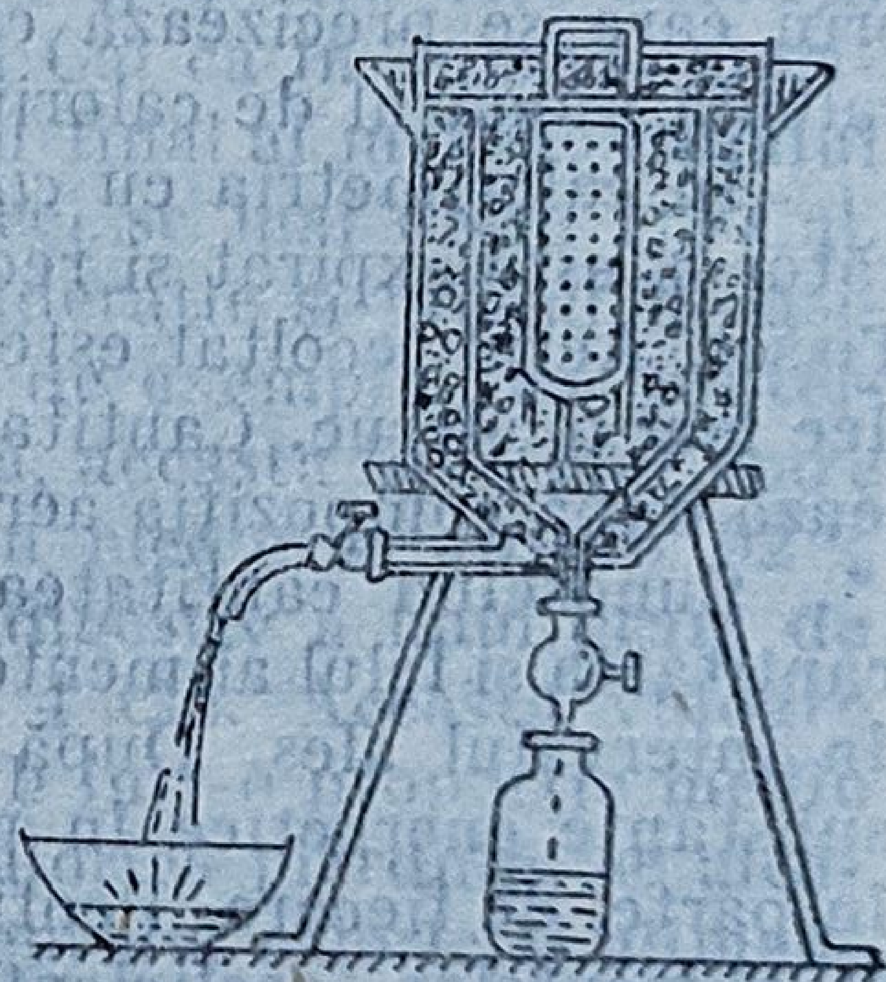


Fig. 5.18 — Calorimetrul cu gheaţă folosit de Lavoisier (după Hossay şi colab.).

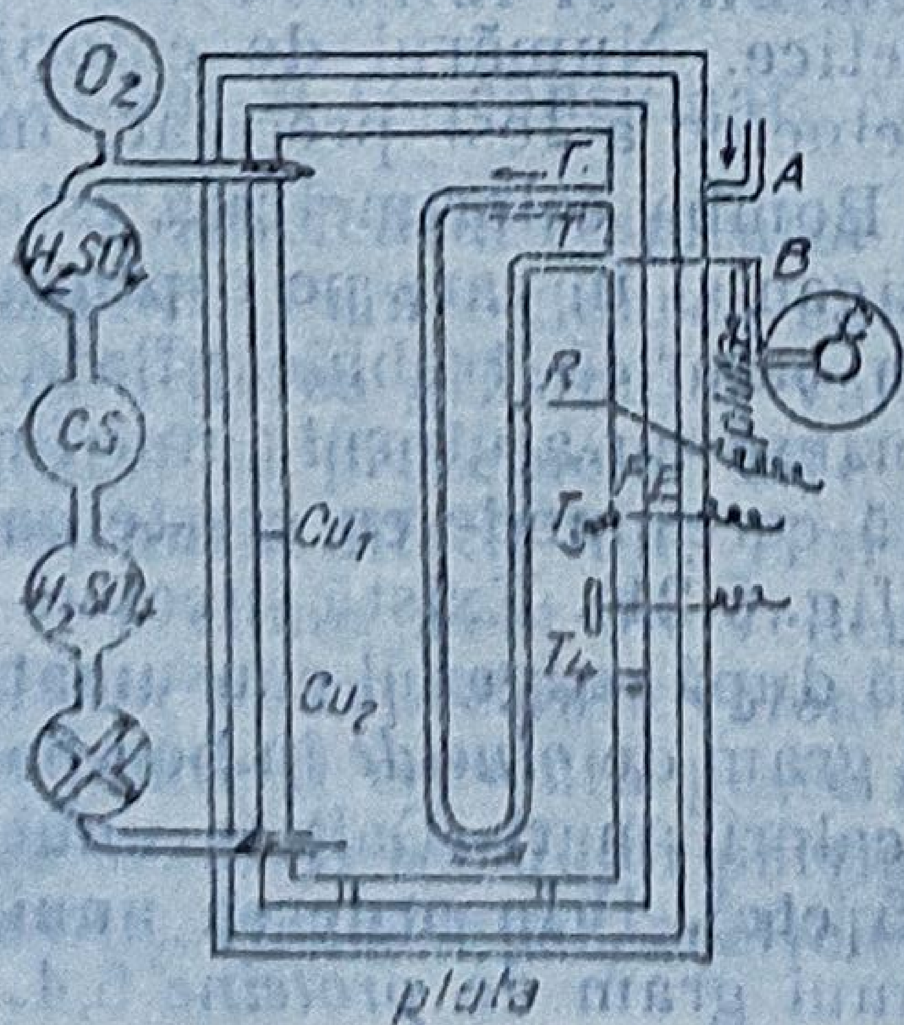


Fig. 5.19 — Calorimetrul Altwater — Roza — Benedict (după Lusk) O_2 — recipient pentru oxigen ; C.S. — calce sodată ; V — ventilator ; Cu_1 şi Cu_2 — pereţi de cupru ; R — termometru rectal ; T_3 — termometru cu care se măsoară temperatura pereţilor ; T_1 şi T_2 — termometre pentru apă la intrare şi ieşire ; C — contor pentru măsurarea debitului de apă. Aparatul se pretează şi calorimetriei indirecte.

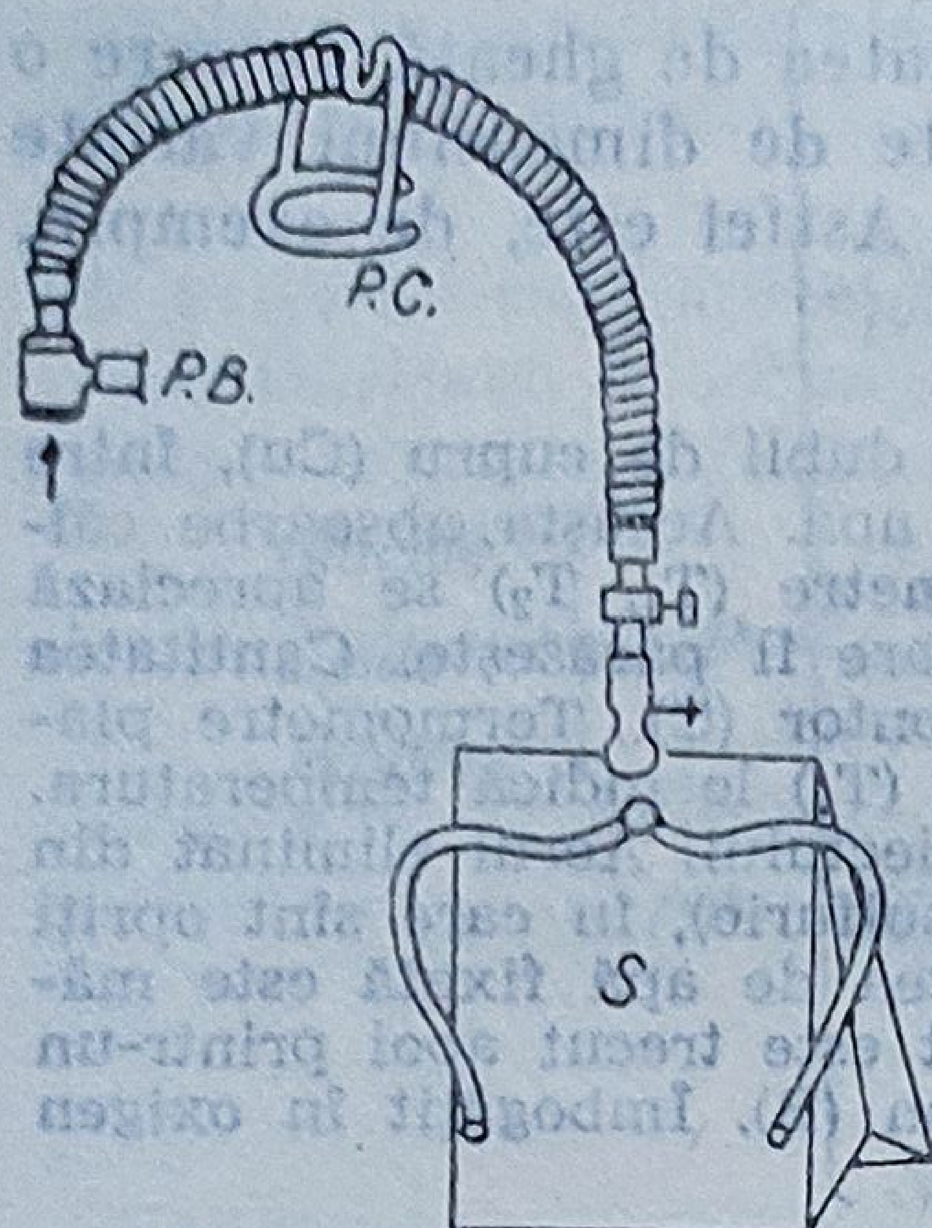


Fig. 5.20 — Sac Douglas pentru colectarea aerului expirat (după Best și Taylor) : PB — piesă bucală ; PC — piesă cu care se fixează aparatul pe cap ; S — sac pentru recoltarea aerului expirat.

Calorimetria indirectă. Calorimetria indirectă constă în aprecierea căldurii produsă după cantitatea de bioxid de carbon eliminat și de oxigen consumat. Măsurarea cantității de oxigen consumat și de CO_2 eliminat se poate face prin respirație în circuit închis sau circuit deschis.

În calorimetria cu *circuit închis*, se respiră într-un anumit volum de aer, în care este eliminat bioxidul de carbon și din care se consumă oxigenul. Pe acest principiu se bazează, diferite aparate ca de exemplu, Roth-Benedict, prin care se precizează cantitatea de oxigen consumat, după care se poate calcula numărul de calorii produs în unitatea de timp.

În calorimetria cu *circuit deschis*, aerul este inspirat din mediul înconjurător și este expirat și recoltat într-un sac Douglas (fig. 5.20) sau spirometru Tissot. Aerul recoltat este apoi analizat cu un aparat Haldane sau prin procedee mai moderne. Cantitatea de CO_2 eliminat și de oxigen consumat se calculează după compoziția aerului expirat și debitul respirator.

Cunoscînd cantitatea de O_2 consumat și de CO_2 eliminat se pot calcula cantitatea și felul alimentelor energetice (glucide, grăsimi, proteine) consumate în intervalul ales. După cantitatea de căldură produsă de arderea acestor substanțe energetice în parte, se pot aprecia și numărul de calorii produse în parte, de fiecare. Pentru aceasta trebuie să cunoaștem echivalentul caloric al alimentelor, coeficientul caloric al oxigenului și coeficientul respirator.

Echivalentul caloric al alimentelor constă în cantitatea de calorii produse prin arderea diferitelor principii alimentare energetice. Numărul de calorii produse prin arderea glucidelor, grăsimilor și proteinelor a fost precizat, în parte, cu ajutorul *bombei calorimetrice* (Bertholet). Bomba calorimetrică este alcătuită dintr-un cilindru de sticlă care conține oxigen și în care pe o pînză de platină este așezată substanța a cărei valoare calorică trebuie aflată. Cilindrul este imersionat în apă. Substanța este aprinsă cu ajutorul unui fir electric incandescent. Cantitatea de căldură degajată corespunde cu creșterea temperaturii apei în care este introdus dispozitivul (fig. 5.21). Există și calorimetre (oximetre), în care caloriile produse se măsoară după oxigenul consumat (fig. 5.22). S-a stabilit (Rubner) că prin arderea unui gram de *glucide* în bomba calorimetrică se obțin în medie 4,1 kilocalorii sau calorii mari (Cal) (a unui gram de amidon 4,20, a unui gram de glucoză 3,75 etc). Prin arderea unui gram de *grăsimi* se obțin în medie 9,3 Cal, iar a unui gram de *proteine* 5,4.

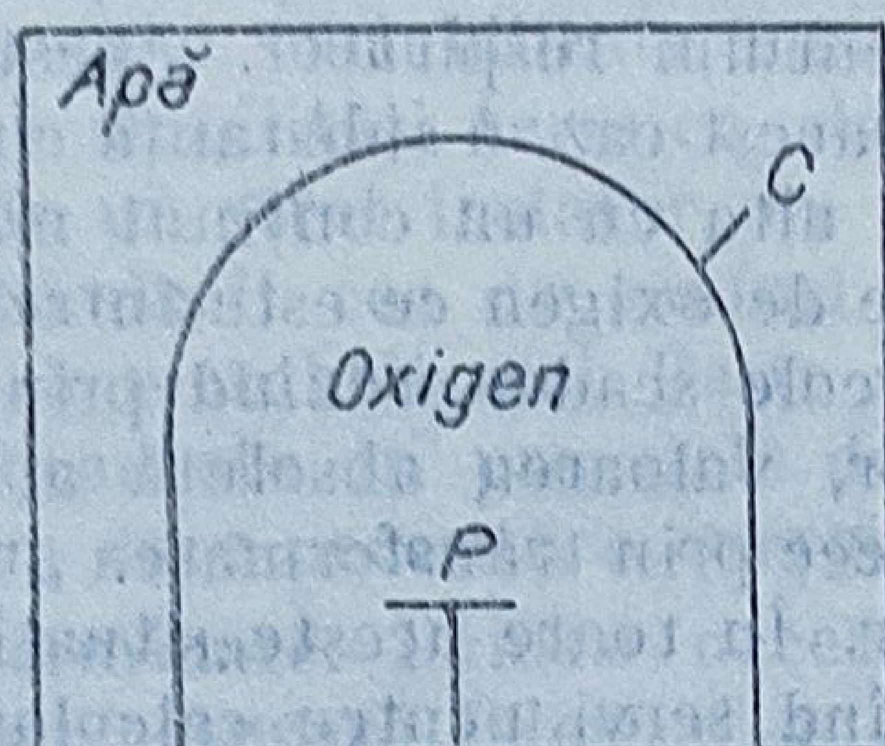


Fig. 5.21 — Schița unei bombe calorimetrice : C — clopot de sticlă ; P — pînză de platină.

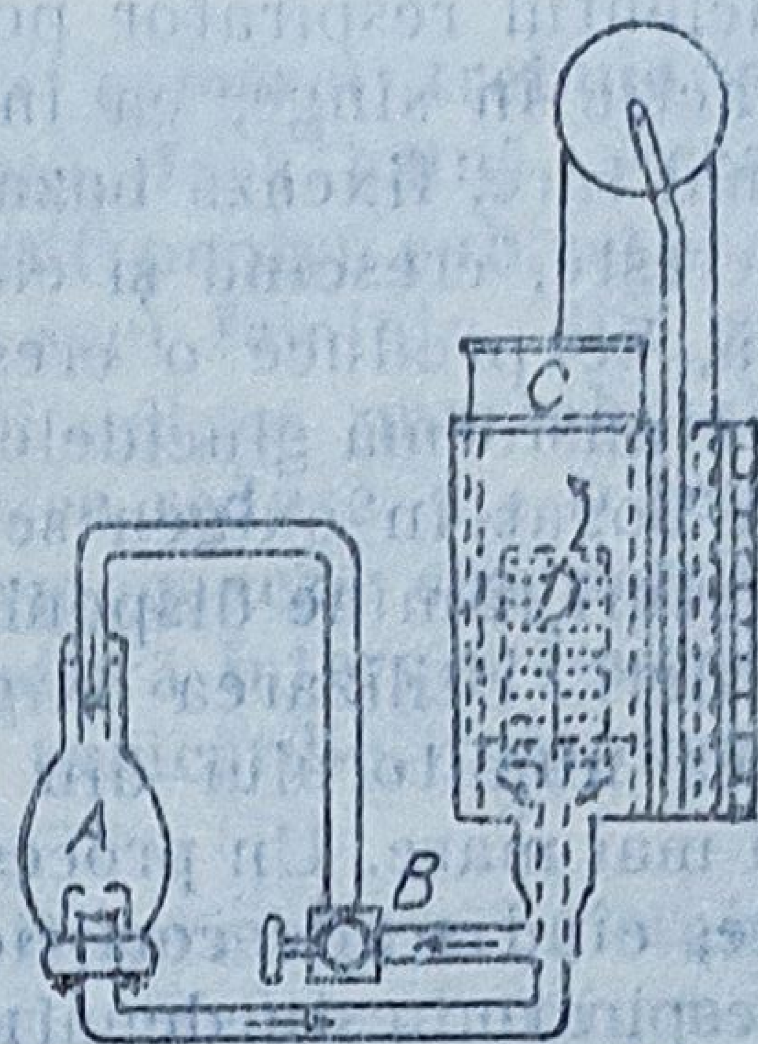


Fig. 5.22 — Oxicalorimetru (după Cruickshank) : A — cameră calorimetrică ; B — ventilator ; C — pirometru cu oxigen ; D — calce sodată.

Grăsimile și glucidele se descompun și în organism, ca și în bomba calorimetrică, pînă la CO_2 și H_2O. În consecință, și oxidarea lor în organism dă naștere la 9,3, respectiv 4,1 Cal, pentru că dacă produsele finale sînt aceleași, indiferent de calea pe care are loc oxidarea, căldura generată este aceeași. Oxidarea proteinelor în organism nu produce însă 5,4 Cal ca în bomba calorimetrică, ci numai 4,1 deoarece în organism produsul final al metabolismului proteinelor este ureea. Prin oxidarea completă a ureei se mai obțin 1,3 Cal.

În aprecierea valorii calorice reale se ia în considerație și gradul de asimilare a diferitelor substanțe energetice. S-a arătat, de exemplu, că proteinele nu se absorb complet. O parte rămîne neabsorbită, aceasta fiind mai mare în cazul proteinelor vegetale. Avînd în vedere că în medie se absorb 92% din proteinele ingerate, prin introducerea în tractul digestiv a unui gram de proteine, organismul dispune în realitate de numai 4 Cal. Această valoare este de aproximativ 4 și pentru glucide, care se absorb într-o proporție medie de 95%. Un regim alimentar, în raport cu energia valorică pierdută, se alcătuiește avînd în vedere aceste valori reale ale echivalentului caloric al alimentelor.

Coeficientul respirator. Coeficientul respirator este raportul dintre CO_2 eliminat și O_2 consumat, adică $CR = \frac{CO_2}{O_2}$.

Coeficientul respirator are o valoare diferită după felul substanței supuse oxidării. Prin oxidarea exclusivă a glucidelor, coeficientul respirator este 1, prin arderea grăsimilor valoarea lui medie este de 0,707, iar coeficientul respirator al proteinelor este în medie de 0,801. Această deosebire rezultă din conținutul diferit în C, H și O și, în consecință, din consumul diferit de oxigen.

Trebuie avut în vedere că există împrejurări în care coeficientul respirator nu reprezintă valoarea exactă a naturii proceselor metabolice. Valoarea lui poate fi crescută peste normal, de exemplu în hiperventilație, cînd datorită scăderii tensiunii parțiale a CO_2 alveolar, se elimină o cantitate mai mare de CO_2. În acest caz, coeficientul respirator poate ajunge la o valoare de 1,5—2.

Coeficientul respirator poate avea o valoare crescută și prin acumulare de acid lactic în sînge, ca în timpul efortului muscular. Acidul lactic fiind un acid mai tare, fixează baza din bicarbonat. Concentrația acidului carbonic în sînge crește, crescînd și eliminarea bioxidului de carbon prin plămîni. În consecință, se produce o creștere a coeficientului respirator. Acesta crește și cînd se transformă glucidele în grăsimi. În acest caz, o substanță cu un conținut mai bogat în oxigen se transformă în alta cu un conținut mai sărac, iar în țesuturi rămîne disponibilă o cantitate de oxigen ce este întrebuințată pentru arderi. Utilizarea oxigenului din alveole scade, scăzînd prin aceasta și valoarea numitorului din cîtul respirator, valoarea absolută a acestuia fiind deci mai mare. Un proces invers se petrece prin transformarea grăsimilor în glucide, cînd scade coeficientul respirator. În toate aceste situații, coeficientul respirator este denaturat, nemaiputînd servi pentru calcularea substanțelor metabolizate.

METABOLISMUL BAZAL

Intensitatea schimburilor metabolice caracterizează starea de activitate a organismului sau în repaus starea funcțională a sistemului endocrin și nervos. Consumul metabolic este modificat, de exemplu, în afecțiuni tiroidiene. Hipertiroidismul crește, iar hipotiroidismul scade metabolismul. Creșterea metabolismului se mai observă în hiperfuncția hipofizară care provoacă acromegalia, în leucemii și în alte afecțiuni. Determinarea metabolismului energetic constituie astfel una din cele mai utilizate probe clinice, în special pentru explorarea funcției glandei tiroidiene, ca și pentru aprecierea consumului metabolic în funcție de efortul fizic sau exercitarea unor profesiuni. Pentru determinarea valorii lui standard se calculează metabolismul bazal.

Metabolismul bazal reprezintă minimul de consum energetic, realizat de un organism în repaus. În starea de repaus, schimburile energetice continuă să se producă pentru menținerea funcțiilor vitale. 50% din caloriile care se produc în aceste condiții se datoresc consumului metabolic din mușchi, restul rezultînd din activitatea aparatului digestiv, inimii, rinichiului, sistemului nervos etc.

Condițiile de realizare a metabolismului bazal. Condiția ideală de determinare a metabolismului bazal ar fi în timpul somnului. Manoperele necesare fac însă grea o determinare în aceste condiții. De aceea, se realizează circumstanțe cît mai apropiate de cele bazale, respectînd următoarele condiții :

1 — *repaus fizic.* Subiectul este invitat să stea culcat, cu musculatura relaxată. Să nu facă efort fizic înainte de a veni la control și să stea o jumătate de oră în clinostatism înainte de determinare. Nici în ziua premergătoare nu trebuie să fie supus unui exces de efort fizic ;

2 — *repaus psihic.* Se recomandă subiectului să-și înlăture preocupările psihice și i se asigură un mediu relaxant, liniștitor, lipsit de zgomot. Se folosește o cameră de explorare cu pereți de culoare albastră-verzuie, considerată ca cea mai liniștitoare ;

3 — *repaus alimentar.* Determinarea metabolismului de bază se face de obicei la orele 9 dimineața, pe nemîncate, cu ultima masă luată în ziua precedentă la orele 7, fără a fi ingerat decît o cantitate mică de proteine. Prin aceasta se diminuează acțiunea dinamică specifică a alimentelor ;

4 — *temperatura de confort.* Temperatura camerei trebuie să fie de 18—20°C pentru un subiect îmbrăcat în cămașă, fără haină. Această zonă a temperaturii de confort este în jurul cifrei de 30°C pentru subiectul dezbrăcat complet, cu o variabilitate mai largă pentru sexul feminin, din cauza unei mai mari stabilități termice, datorită țesutului adipos mai abundent, care constituie un strat izolator, cu procese energetice reduse. La o temperatură mai joasă decît cea de confort intervine o termogeneză suplimentară, care intensifică metabolismul. Peste această temperatură intervin fenomene fiziologice încadrate în procesele de termoliză, ca tahicardie, tahipnee, transpirație etc., care necesită o energie suplimentară.

Determinare. Pentru necesitățile clinice, determinarea metabolismului bazal se efectuează folosind un coeficient caloric mediu al oxigenului, cu o valoare convențională de 4,825. Printr-un procedeu și cu o aparatură adecvată se obține o anumită valoare a metabolismului bazal raportată la suprafața corporală, ce se compară apoi cu valoarea standard stabilită statistic la același sex și vîrstă, la un mare număr de indivizi considerați normali.

Metabolismul nu poate scădea sub 40%. Sub acest nivel, oxidarea tisulară diminuă la un nivel incompatibil cu viața.

Standardul metabolic bazal a fost inițial raportat la greutatea corporală, fiind considerat egal cu o calorie mare pe kilocorp și pe oră. S-a constatat însă că o astfel de apreciere dă rezultate variate, în funcție de înălțime și greutate. Subiecții de aceeași greutate dar cu statură diferită, prezintă un metabolism diferit. Cei înalți au un metabolism mai intens decît cei scunzi de aceeași greutate. Aceasta se explică prin faptul că un corp de statură înaltă are o suprafață cutanată mai mare față de un corp mic cu greutate identică. Forma sferică prezintă un minimum de suprafață față de un maximum de volum. Cu cît un subiect este mai scund, prezintă la aceeași greutate schimburi metabolice mai reduse. Aceasta se explică prin faptul că suprafața cutanată prin care corpul pierde căldura (prin conducție, convecție, iradiere și evaporare) este mai redusă (fig. 5.23). În consecință, și procesele de termogeneză sînt mai mici. Procesele oxidative sînt reduse la persoanele scunde (la greutate egală) și din cauza țesutului adipos mai abundent care este metabolic mai inert.

Din aceste motive, s-a părăsit aprecierea standardului metabolic pe kilocorp, aceasta fiind înlocuită cu standardul metabolic raportat la *suprafața corporală*. Exprimat în acest fel, s-a constatat că organisme diferite ca dimensiuni și greutate, au un metabolism apropiat.

Astfel raportate, schimburile metabolice ale șobolanului nu diferă de cele ale elefantului, iar ale unui subiect înalt nu diferă de ale unuia de statură mică, cu aceeași greutate.

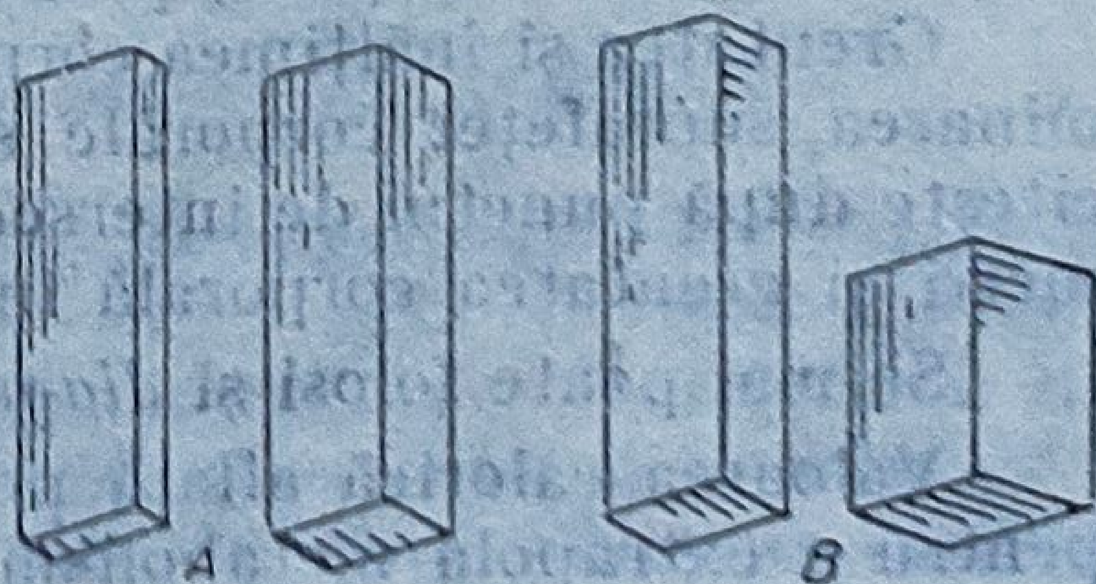


Fig. 5.23 — A — greutatea corpului din dreapta este de trei ori mai mare decît a celui din stînga. B — două corpuri identice ca volum și greutate; suprafața corpului din dreapta este mai mică.

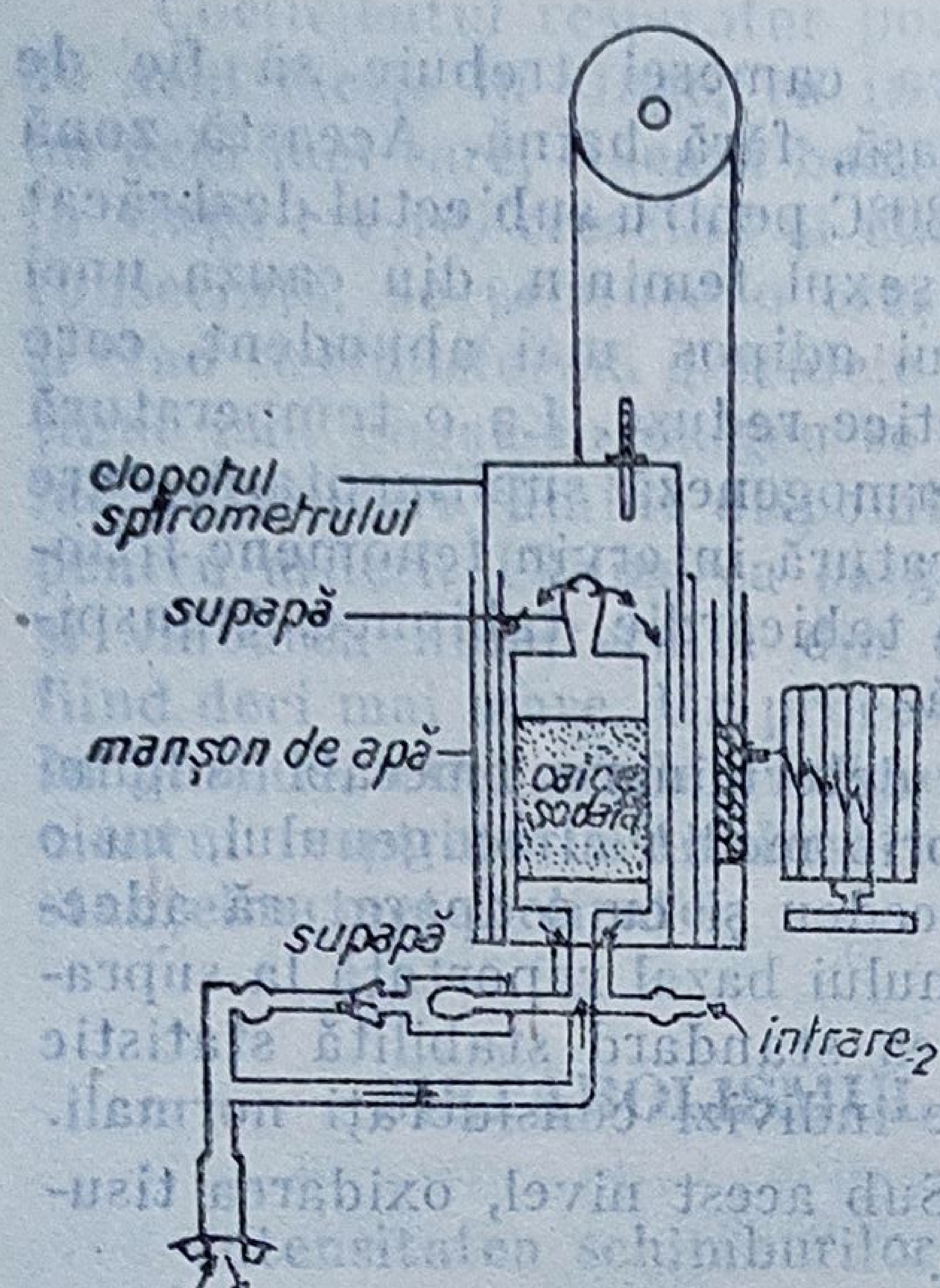


Fig. 5.24 — Aparat de metabolism cu circuit închis Roth—Benedict (după Best şi Taylor).

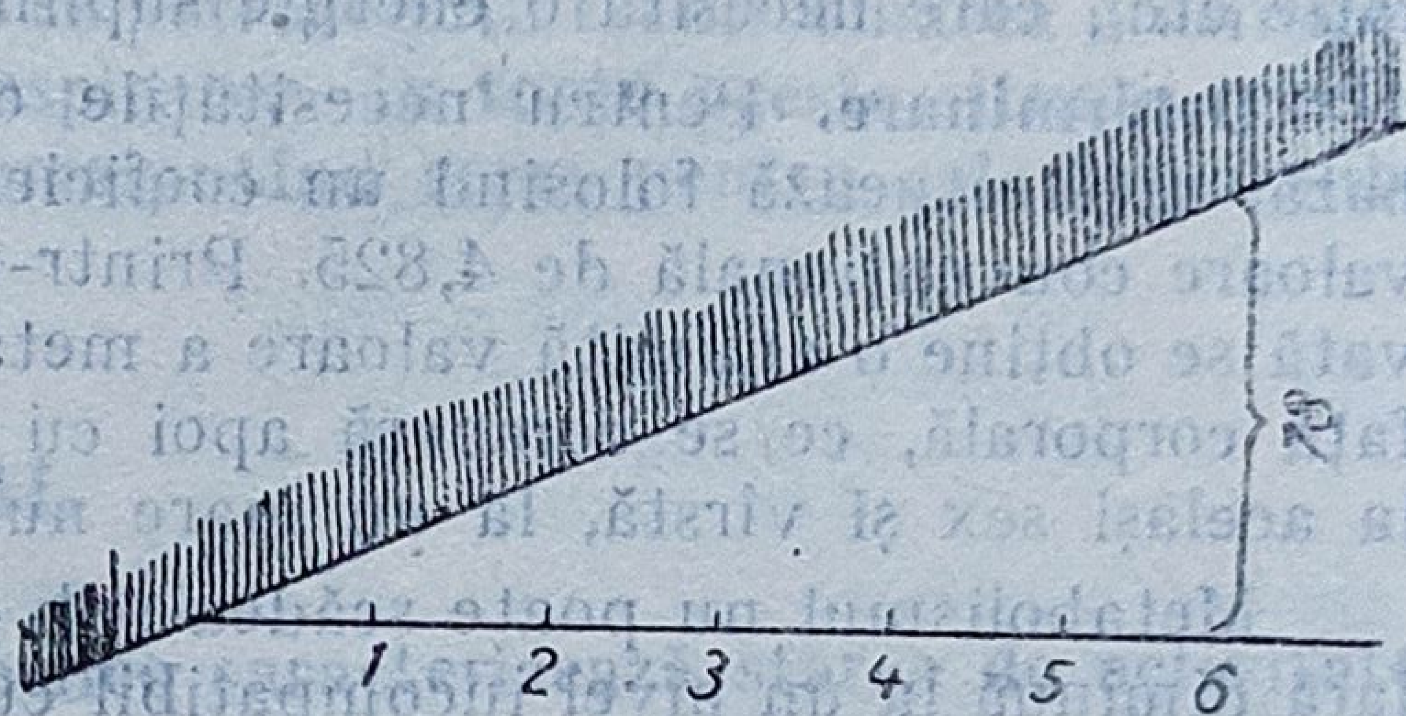


Fig. 5.25 — Aspectul unui grafic al consumului de oxigen.

Standardul metabolic pe suprafaţa corporală este de *36—38 de Cal pe metru pătrat de suprafaţă corporală şi pe oră, pentru sexul feminin, şi de 38—40 pentru cel masculin.*

Pentru determinarea metabolismului bazal se utilizează diferite aparate, ca cel amintit cu circuit închis Roth-Benedict (fig. 5.24). Acesta este format dintr-un spirometru cilindric cu o suprafaţă bazal precisă (20725 dm^2), astfel calculată încît să uşureze operaţiile de apreciere. Cilindrul este conectat cu un fir care, cu ajutorul unui scripete, transcrie cu ajutorul unei peniţe pe hîrtie gradul în care este coborît. Cilindrul cuprinde un spaţiu cu oxigen, care este inspirat. Coboară treptat, pe măsura în care se consumă oxigen. O piesă bucală cu ventil permite expiraţia în cilindru (prin calce sodată, care reţine CO_2) şi inspiraţia oxigenului din cilindru.

Consumul de oxigen este calculat după coborîrea cilindrului. Aparatul este standardizat astfel încît înălţimea, exprimată în milimetri, la care se ridică curba înscrisă pe cilindru în decurs de şase minute, corespunde cu cantitatea de calorii consumate de organism (fig. 5.25).

În felul acesta, o serie de calcule sînt simplificate. Pentru a compara rezultatul obţinut cu valorile standard, numărul de calorii se reduce la consumul pe suprafaţa de un metru pătrat şi este corectat pentru temperatură, presiune barică, vîrstă şi sex.

Suprafaţa corporală se determină după anumite formule sau tabele care reprezintă această valoare în funcţie de înălţime şi greutate. Aceste raporturi au fost calculate empiric, pe bază statistică.

Greutatea şi înălţimea corpului sînt valori uşor de precizat. Pentru determinarea suprafeţei corporale se poate folosi *nomograma Du Bois*, care se citeşte după punctul de intersecţie a unei linii care uneşte înălţimea în centimetri şi greutatea corporală indicate pe două etaloane (fig. 5.26).

Se mai poate folosi şi *diagrama* Du Bois (fig. 5.27).

Valoarea calorică aflată pe metru pătrat şi pe oră este înmulţită cu 24, pentru a extrapola metabolismul bazal la o zi. Există şi tabele care permit

Fig. 5.26 — Nomogramă du Bois pentru determinarea suprafeţei corporale după înălţime şi greutate. Linia gradată din stînga — înălţimea în centimetri ; cea din mijloc — suprafaţa în metri pătraţi ; cea din dreapta — greutatea în kilograme.

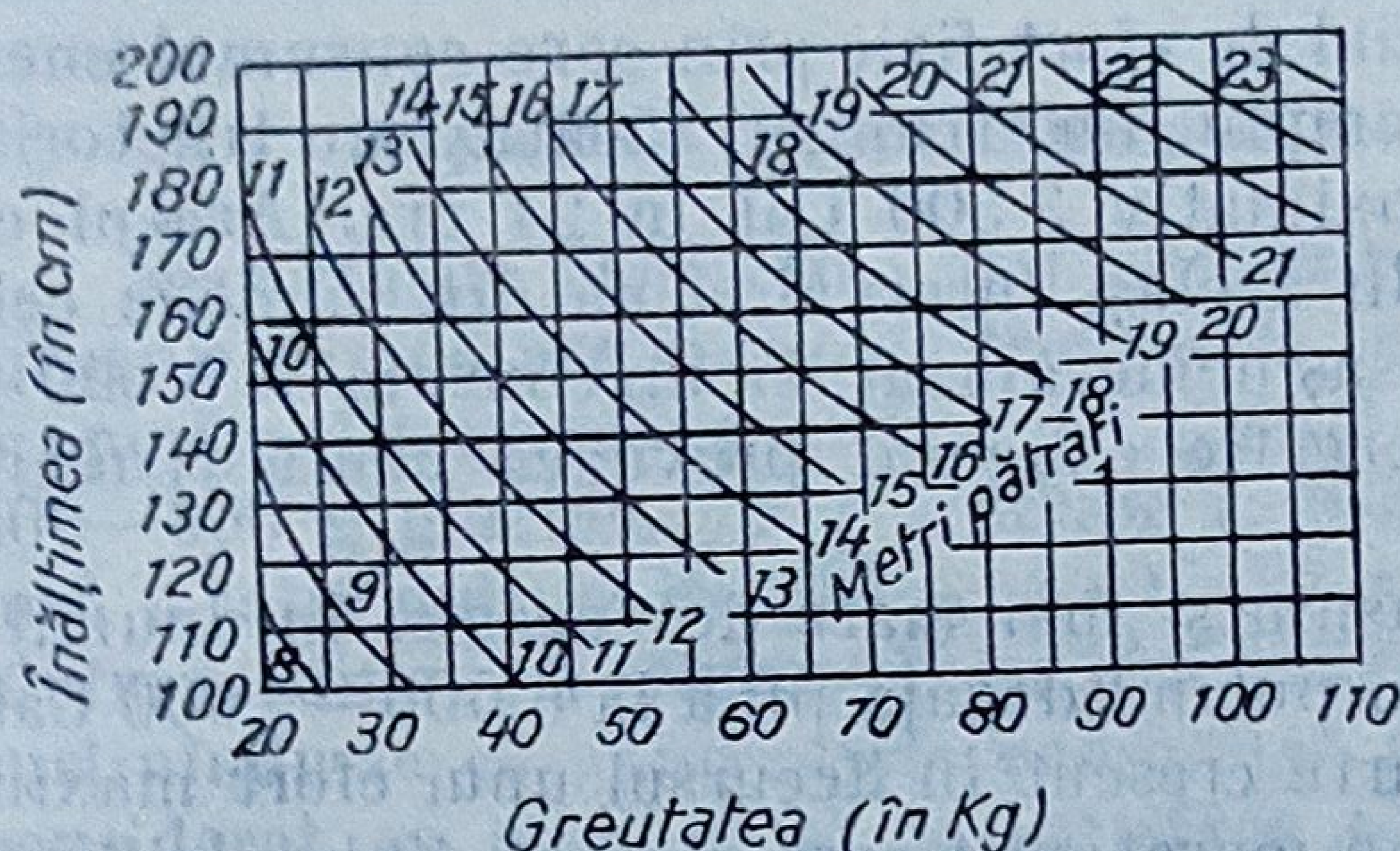


Fig. 5.27 — Diagrama Du Bois pentru determinarea suprafeţei corporale (după Houssay şi colab.).

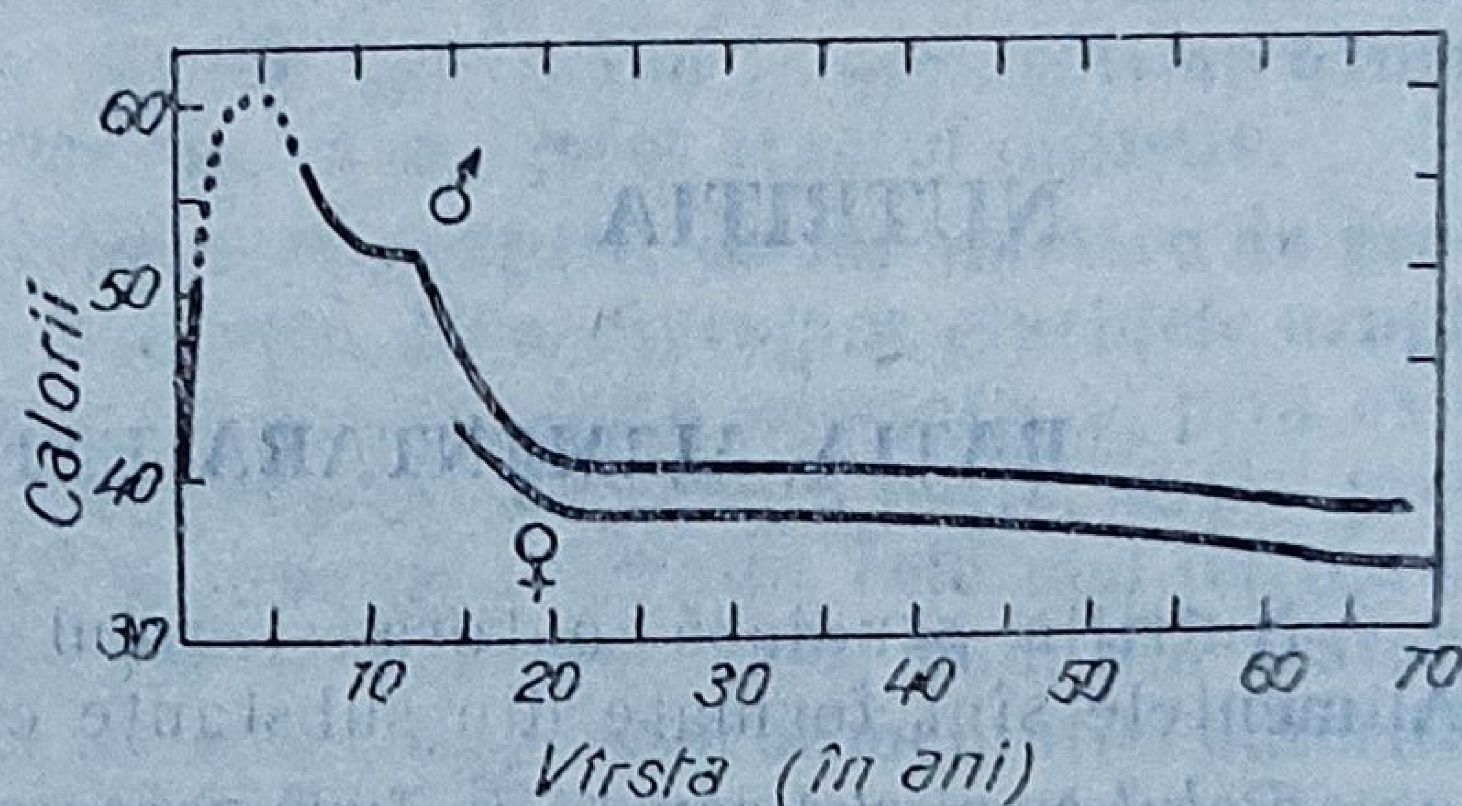


Fig. 5.28 — Raportul dintre vîrstă şi sex şi schimburile metabolice (pe metru pătrat şi oră).

citirea consumului pe 24 de ore după greutate şi înălţime, fără să se mai calculeze suprafaţa. Rezultatul final este apoi raportat la valorile standard şi exprimat în procente de deviaţie (+ sau —) de la aceste valori. O deviaţie de ± 10% este considerată în limite normale.

Variaţii ale metabolismului bazal. Metabolismul bazal este mai crescut la bărbaţi. Nou-născuţii au un metabolism scăzut. Metabolismul este mai crescut între 10 şi 12 ani. Spre bătrîneţe metabolismul scade, ajungînd la 90 de ani la 32 Cal/m²/oră (fig. 5.28).

Metabolismul bazal variază şi în funcţie de *dietă*. Vegetarienii prezintă un metabolism mai scăzut. De asemenea, există variaţii în funcţie de climat. La tropice este mai scăzut. Spre nord, metabolismul este mai crescut.

Schimburile energetice în funcţie de activitatea organismului

Activitatea psihică influenţează mai puţin metabolismul. De exemplu, o emoţie puternică creşte metabolismul cu 5—10% faţă de metabolismul bazal, ceea ce constituie o valoare neglijabilă comparativ cu creşterea din efortul fizic. În cursul unui *efort intelectual* intens, se observă o creştere a metabolismului surprinzător de mică (de 3 pînă la 4%). Chiar şi această

creștere mică este în parte datorată diferitor reacții vegetative. Totuși, emoțiile sau efortul intelectual excesiv și prelungit pot produce prin suprasolicitare, modificări cronice mai importante ale metabolismului, datorită afectării aparatului endocrin sau nervos.

Metabolismul este îndeosebi crescut de *activitatea musculară*. În repaus la pat sau repaus fără efort fizic, în 24 de ore se produc 1 600—1 700 Cal, care implică o alimentație corespunzătoare. Un intelectual care nu depune efort fizic produce în 24 ore 2 400 Cal, iar un student 3 000 Cal.

Există profesiuni legate în special de efort fizic prin care consumul energetic este mai crescut. Astfel, de exemplu, un strungar lăcătuș sau tractorist necesită un consum caloric de aproximativ 3 500 Cal în 24 ore. Aratul cu plugul obișnuit necesită 4 340 Cal în același interval. Una din muncile cele mai grele este cea de hamal sau de cosaș nemecanizat, cu un consum de 5 000—6 000 Cal în 24 ore. Consumul energetic exagerat provoacă uzură tisulară și un exces de substanțe toxice.

Alpinistul este supus la un consum și mai mare de energie, în anumite condiții extreme, în decurs de 24 ore, putînd degaja pînă la 6 000—9 000 Cal.

Consumul energetic poate fi foarte crescut în decursul unui efort maxim de durată mai scurtă. De exemplu, un maratonist care aleargă 42 km în 3 ore consumă substanțe energetice în valoare de cca 5 450 Cal.

NUTRIȚIA

RAȚIA ALIMENTARĂ ENERGETICĂ

Nutriția studiază natura și rolul alimentelor necesare organismului. Alimentele sînt formate din substanțe cu rol energetic, plastic și funcțional.

Rolul energetic constă în furnizarea energiei necesare pentru desfășurarea proceselor vitale. Eliberarea energiei acumulate în alimente sub influența radiațiilor solare prin asimilația clorofiliană, este un proces lent. Energia este eliberată în organism treptat, prin participarea unui sistem enzimatic complex și prin intervenția procesului de oxidoreducere. În urma acestui proces are loc sinteza de ATP care fixează fosforul prin legături macroergice, furnizoare de energie sub diferite forme, energie care este folosită pentru activitate tisulară specifică, fiind necesară pentru contracția musculară, excitație, transfer prin membrană ș.a.

Substanțele energetice cele mai importante sînt glucidele, urmate de lipide și proteine. 99% din energia necesară organismului este furnizată de combustia lentă a acestor principii alimentare. O mică parte din energie este eliberată prin consumul altor substanțe.

Rolul plastic al alimentelor constă în participarea lor la structura diferitelor țesuturi. Acestea sînt formate din proteine, lipide, și glucide într-o măsură mai mică, ca și din săruri minerale și apă. În realitate, unele din aceste substanțe îndeplinesc și un rol energetic (glucidele, proteinele, lipidele), ca și funcțional.

Rolul funcțional (catalitic) al alimentelor constă în participarea unor componente ale lor la desfășurarea ca atare a metabolismului intermediar.

Din principalele substanțe energetice, un rol funcțional aparte îl dețin proteinele. Din acest punct de vedere este semnificativ faptul că toate enzimele, ca și un număr mare de hormoni au structură proteică. Pe de altă parte, este neapărat necesar ca prin alimentele proteice să fie introduși un număr de acizi aminați esențiali, numiți astfel pentru că organismul nu-i poate sintetiza și intră în structura diferitelor țesuturi sau substanțe proprii și caracteristice. Alimentele conțin și săruri minerale și vitamine, prin definiție cu rol exclusiv funcțional.

NECESITĂȚILE ENERGETICE

Necesitățile energetice sînt acoperite de glucide, lipide și proteine care printr-o alimentare optimală trebuie să se găsească în alimente într-o anumită proporție. De exemplu, un regim rațional de 3 000 cal pe zi este satisfăcut prin 400—600 g glucide, 70 g proteine (aproximativ 1 g/kilocorp), admițîndu-se însă o rație optimă de 110 g, și 40—70 g grăsimi. La început, pe baza principiului izodinamiei (Rubner), s-a exagerat importanța energetică a alimentelor, susținîndu-se că substanțele energetice pot fi înlocuite unele cu altele. Era considerat ca esențial să se satisfacă nevoile calorice. Prin consumul excesiv de grăsimi sau proteine se produc însă perturbări metabolice. Astfel, consumarea excesivă de lipide produce acumulare de corpi cetonici. Consumul de proteine produce un exces de amoniac și uree, provocînd în același timp uzura proteinelor tisulare. Glucidele în exces încarcă exagerat tractul digestiv.

Regimul alimentar energetic rațional este acoperit de un amestec de proteine, glucide și grăsimi, în proporțiile amintite. În acest regim, glucidele ocupă locul principal, pentru că ele se consumă cu mai multă ușurință, și prin oxidarea lor se produc substanțe fără acțiune toxică. Pe de altă parte, se pot prepara în cele mai variate forme, avînd și avantajul că sînt cele mai ieftine și mai răspîndite. Carnea și celelalte substanțe proteice, care, cum am arătat, sînt cuprinse și în vegetale, trebuie să intre în compoziția alimentației datorită importanței lor plastice. Din complexitatea fiecărei molecule de proteine, organismul reține substanțele plastice necesare, iar restul este folosit în scop energetic. Proteinele îndeplinesc, cum s-a amintit, și un important rol funcțional, pentru că intră în structura enzimelor și a hormonilor și conțin aminoacizi esențiali. Grăsimile au avantajul că aduc într-un volum redus un număr mare de calorii. În plus, ele sînt și un vehicul pentru unii acizi grași cu mare importanță funcțională.

SUBSTANȚELE MINERALE ȘI APA

În afară de glucide, proteine și lipide, care au rol energetic, plastic și funcțional, organismul are nevoie și de vitamine (cu rol exclusiv funcțional, fiind biocatalizatori exogeni), de substanțe minerale (care îndeplinesc un rol funcțional catalitic și plastic) și de apă.

În compoziția organismului găsim aproape toate elementele din materia nevie. Este adevărat că nu a fost precizat încă rolul fiecăruia, unele ajungînd aici probabil din întîmplare, fiind vehiculate împreună cu cele necesare proceselor vitale.

Un adult (cîntărind 70 kg) conține 63 g Na, 150 g K, 1 160 g Ca, 21 g Mg, 85 g Cl, 670 g P, 112 g S, 3 g Fe, 0 014 g I. Substanțele minerale sînt supuse unui *turnover* permanent, cele pierdute fiind înlocuite prin aport alimentar.

Nevoia de substanțe minerale variază în funcție de necesitățile energetice. Ele sînt introduse în cantitate de 25 g zilnic, din care sarea de bucătărie reprezintă pînă la 10 g. Aportul zilnic necesar de substanțe minerale este în medie de : 3 g Na, 3,5 g Cl, 1 g K, 0,8 g Ca, 1,5 g PO_4^{---}, 12 mg Fe, 130 μg I. Nu se cunosc exact necesitățile de Mg, Co, Cu, Mn, Zn. Sodiul, potasiul, calciul etc. îndeplinesc un rol plastic și funcțional diferențiat, iar fierul, cuprul, iodul ș.a. un rol catalitic. Din cauza cantității reduse care se află în organism, acestea din urmă mai poartă denumirea de microelemente sau oligoelemente.

Substanțele minerale sînt introduse în organism împreună cu alimentele și apa, sub formă de săruri alcaline și alcalino-teroase, sau ca atare. Apele minerale conțin o concentrație mare de substanțe minerale. Alimentele animale conțin, în special, cloruri, fosfați, iar cele vegetale, săruri alcalino-teroase.

Apa reprezintă 62% din greutatea corpului la bărbat și 52% la femeie. Deosebirea se explică prin proporția mai mare de grăsimi din organismul feminin, care sînt hidrofobe. Viața nu mai este posibilă prin pierderea unei pătrimi din apa organismului. Cantitatea totală de apă din organism se poate calcula prin introducerea unei cantități cunoscute de apă grea (D_2O) sau de antipirină. Acestea se dispersează uniform în toată apa din organism, concentrația lor în plasmă și lichidul interstițial fiind, în consecință, invers proporțională cu cantitatea totală de apă.

Apa în plasmă se află în proporție de 90% ; elementele figurate conțin 65% apă ; substanța cenușie din sistemul nervos 85% ; substanța albă 70% ; rinichiul 80% ; țesutul muscular 75% ; pielea și ficatul 70% ; țesutul conjunctiv 60% ; țesutul osos 25% ; țesutul adipos 20% (fig. 5.29).

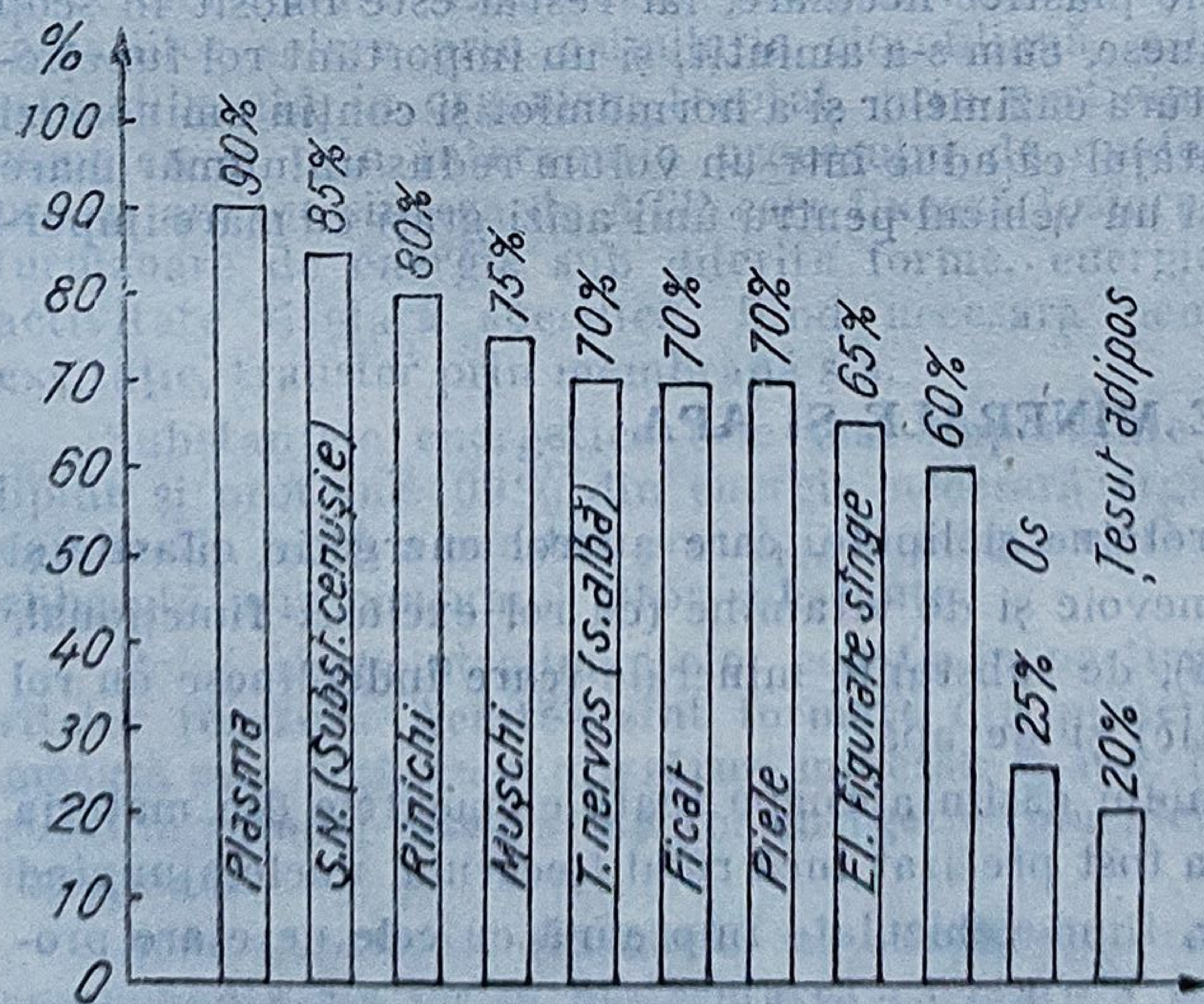


Fig. 5.29 — Apa din diferite țesuturi.

Apa este inegal distribuită între celule și spațiul extracelular. Apa extracelulară reprezintă cca 20% din greutatea corpului, apa intracelulară cca 40% (vezi fig. 1.1).

Echilibrul hidro-electrolitic este asigurat de centrii vegetativi din hipotalamus ce reglează aportul de apă și de sodiu și de hormonii volemici, ce reglează pierderea lor urinară.

Apa este introdusă în organism ca atare (1 500 ml) sau împreună cu alimentele (1 200 ml). Pe de altă parte, în urma proceselor metabolice, o anumită cantitate de apă (apa metabolică = 200 ml) se formează și în organism. În afară de urină (1 800 ml/24 h) apa este eliminată și prin piele (transpirație), respirație și materii fecale.

VITAMINELE

În afară de glucide, proteine, grăsimi, substanțe minerale și apă, organismul are nevoie și de vitamine.

Vitaminele sînt substanțe alimentare cu rol catalitic. Sînt biocatalizatori exogeni, pentru că sînt introduse din mediul extern, spre deosebire de biocatalizatori endogeni (hormoni și fermenți) sintetizați în organism. În general, vitaminele nu sînt sintetizate în organismul animal ci în regnul vegetal, unde se află sub formă de vitamine sau provitamine, ca de exemplu carotenul (provitamina A). Acidul ascorbic (vitamina C) poate să fie sintetizat de organismul de șobolan, de păsări, însă nu de cel omenesc.

Importanța vitaminelor a fost precizată printr-o alimentare unilaterală a animalelor de laborator, prin excluderea anumitor principii alimentare, fiind semnalată de experiența din trecut a călătoriilor îndelungate pe mare, în care echipajele erau lipsite mult timp de hrană proaspătă. S-a pus astfel în evidență faptul că, pe lîngă substanțele care asigură energia, trebuie introduse în oragnism în cantități mici (tabelul XXIV și alimente care să conțină principii catalitice.

Termenul de vitamină a fost introdus de Funk în 1911, în urma descoperirii grupării aminice în vitamina B_1. Deși această grupare nu este caracteristică vitaminelor, denumirea a rămas în uz.

Vitaminele se împart în liposolubile (solubile în grăsimi) și hidrosolubile (solubile în apă). Se studiază grupate după aceste proprietăți, pentru că vitaminele liposolubile se află într-o anumită categorie de alimente și se absorb prin mecanisme asemănătoare, iar vitaminele hidrosolubile, pe lîngă că au o sursă alimentară asemănătoare, posedă și o serie de proprietăți biologice comune.

Vitaminele liposolubile sînt : vitamina A D, E, K și F.

Vitaminele hidrosolubile sînt cele din complexul B, vitamina C, vitamina P (vitamina permeabilității).

Vitaminele liposolubile

Vitamina A. Este denumită *axeroftol* (pentru că este folosită contra xeroftalmiei), sau vitamină *antikeratomalacică* (lipsa ei provocînd keratomalacie), sau vitamină *antiinfecțioasă* pentru că s-a crezut că are o acțiune antiinfecțioasă

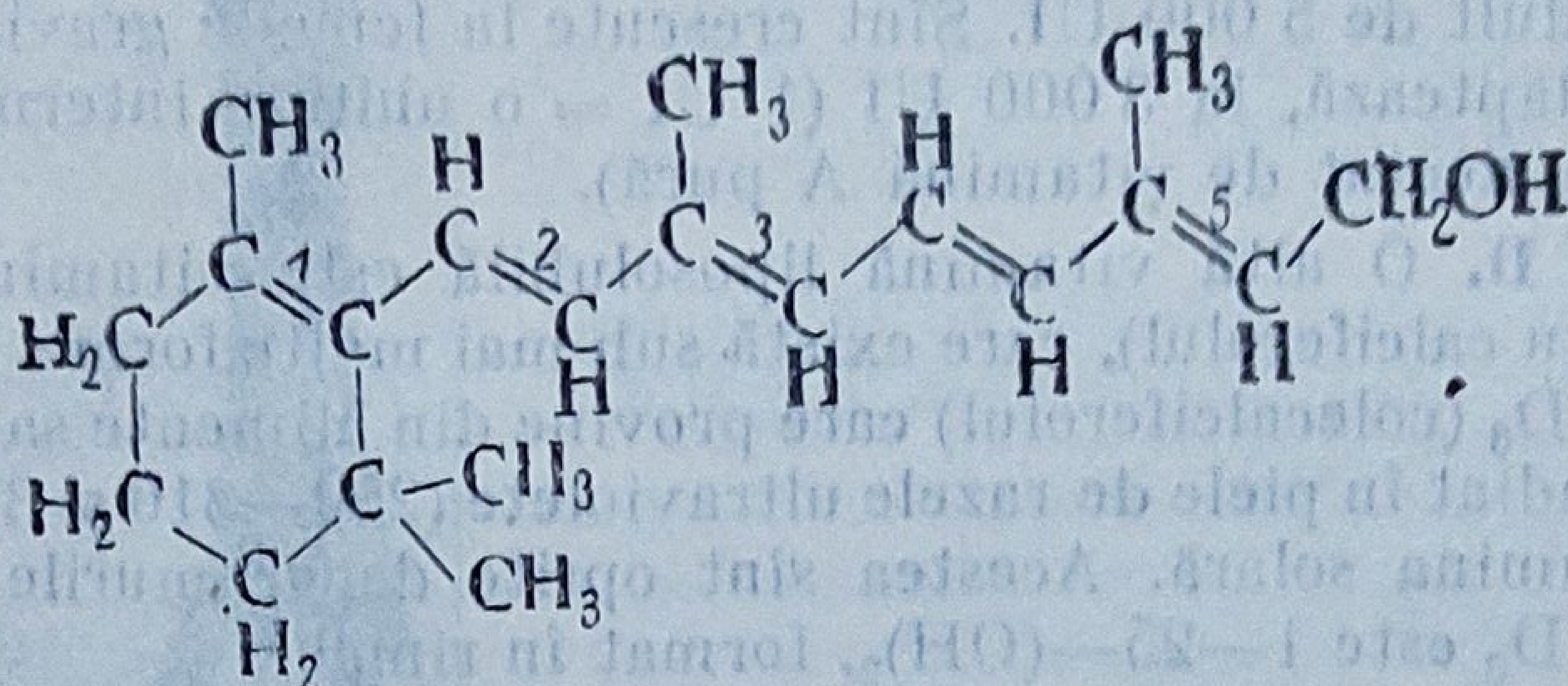
Tabelul XXIV

Necesitățile dietetice zilnice de substanțe în funcție de vîrstă, greutate, înălțime. Proteinele (în Cal) principalele vitamine și minerale recomandate de Academia Națională de Științe (Ganong) 1986

	Ani	*Greut. (kg)*	*Înălțime (cm*	*Kcal*	*Proteine (g)*	*Vit. A (UI)*	*Vit. D (UI)*	*Vit. E (UI)*	*Vit. C (mg)*	*Folați (mg)*	*Niacină (mg)*	*Riboflavină (mg)*	*Tiamină (mg)*	*Vit. B_6 (mg)*	*Vit. B_{12} (μg)*	*Ca (g)*	*P (g)*	*I (μg)*	*Fe (mg)*	*Mg (mg)*
Copii	0–1/6	4	55	kg×120	kg×2,2	1 500	400	5	35	0,05	5	0,4	0,2	0,2	1,0	0,4	0,2	25	6	40
	1/6–1/2	7	63	kg×110	kg×2,0	1 500	400	5	35	0,05	7	0,5	0,4	0,3	1,5	0,5	0,4	40	10	60
	1/2– 1	9	72	kg×100	kg×1,8	1 500	400	5	35	0,1	8	0,6	0,5	0,4	2,0	0,6	0,5	45	15	70
	1– 2	12	81	1 100	25	2 000	400	10	40	0,1	8	0,6	0,6	0,5	2,0	0,7	0,7	55	15	100
	2– 3	14	91	1 250	25	2 000	400	10	40	0,2	8	0,7	0,6	0,6	2,5	0,8	0,8	60	15	150
	3– 4	16	100	1 400	30	2 500	400	10	40	0,2	9	0,8	0,7	0,7	3	0,8	0,8	70	10	200
	4– 6	19	110	1 600	30	2 500	400	10	40	0,2	11	0,9	0,8	0,9	4	0,8	0,8	80	10	200
	6– 8	23	121	2 000	35	3 500	400	15	40	0,2	13	1,1	1,0	1,0	4	0,9	0,9	100	10	250
	8–10	28	131	2 200	40	3 500	400	15	40	0,3	15	1,2	1,1	1,2	5	1,0	1,0	110	10	250
♂	10–12	35	140	2 500	45	4 500	400	20	40	0,4	17	1,3	1,3	1,4	5	1,2	1,2	125	10	300
	12–14	43	151	2 700	50	5 000	400	20	45	0,4	18	1,4	1,4	1,6	5	1,4	1,4	135	18	350
	14–18	59	170	3 000	60	5 000	400	25	55	0,4	20	1,5	1,5	1,8	5	1 4	1,4	150	18	400
	18–22	67	175	2 800	60	5 000	400	30	60	0,4	18	1,6	1,4	2.0	5	0,8	0,8	140	10	400
	22–35	70	175	2 800	65	5 000	—	30	60	0,4	18	1,7	1,4	2,0	5	0,8	0,8	140	10	350
	35–55	70	173	2 600	65	5 000	—	30	60	0,4	17	1,7	1,3	2,0	5	0,8	0,8	125	10	350
	55–75*	70	171	2 400	65	5 000	—	30	60	0,4	14	1,7	1,2	2,0	6	0,8	0.8	110	10	350
♀	10–12	35	142	2 250	50	4 500	400	20	40	0,4	15	1,3	1,1	1,4	5	1,2	1,2	110	18	300
	12–14	44	154	2 300	50	5 000	400	20	45	0,4	15	1,4	1,2	1,6	5	1,3	1,3	115	18	350
	14–16	52	157	2 400	55	5 000	400	25	50	0,4	16	1,4	1,2	1,8	5	1,3	1,3	120	18	350
	16–18	54	160	2 300	55	5 000	400	25	50	0,4	15	1,5	1,2	2,0	5	1,3	1,3	115	18	350
	18–22	58	163	2 000	55	5 000	400	25	55	0,4	13	1,5	1,0	2,0	5	0,8	0,8	100	18	350
	22–35	58	163	2 000	55	5 000	—	25	55	0,4	13	1,5	1,0	2,0	5	0,8	0,8	100	18	300
	35–55	58	160	1 850	55	5 000	—	25	55	0,4	13	1,5	1,0	2,0	5	0,8	0,8	90	18	300
	55–75*	58	157	1 700	55	5 000	—	25	55	0,4	13	1,5	1,0	2,0	6	0,8	0,8	80	10	300
Sarcină				+ 200	65	6 000	400	30	60	0,8	15	1,8	+0,1	2,5	8	+0,4	+0,4	125	18	450
Lactație				+1 000	75	8 000	400	30	60	0,5	20	2,0	+0,5	2,5	6	+0,5	+0.5	150	18	450

* Între limitele de 22–35 ani penrju bărbați și femei sînt trecute valori pentru vîrsta de 22 ani. Celelalte reprezintă medii pentru vîrsta arătată (simplificat).

în realitate acțiune datorată proprietății ei de a menține integritatea tegumentelor și a mucoaselor stăvilind astfel pătrunderea agenților infecțioși în organism. A fost descoperită de Hopkins (1912) care a arătat că 3 ml lapte zilnic (cantitate care conține doar 0,08 g substanțe solide) asigură creșterea șobolanilor ținuți la un regim carențial. Clinic este un alcool cu lanț ciclic nesaturat:



Surse. Alimentul cel mai bogat în vitamina A, folosit și ca medicament este untura de pește, unde se găsește împreună cu vitamina D, avînd cu aceasta o acțiune complementară. Untura de pește se administrează copiilor pentru a-i feri de rahitism (prin vitamina D) și a le stimula creșterea (prin vitamina A). O sursă bogată este ficatul de pește. În ficatul peștilor de apă sărată se află vitamina A_1, iar într-al celor de apă dulce vitamina A_2 cu structură și acțiune apropiată. Vitamina A, fiind liposolubilă, se află în cantitate mare în unt, smîntînă, lapte, precum și în ouă, în special în gălbenuș, ca și în viscerele animalelor (ficat, rinichi) unde este depozitată. Se află răspîndită sub formă de provitamine (carotene) în alimente vegetale, unele intens pigmentate (fără să existe o legătură directă între intensitatea culorii unui aliment și conținutul în provitamina A), ca, de exemplu, în morcov, spanac, tomate, coaja merelor. Conținutul cel mai mare în caroten îl are morcovul. Carotenele nu se distrug prin fierbere. Se distruge însă ușor prin oxidare. Ferite de aer sînt păstrate timp îndelungat*.

Transformarea provitaminei în vitamină. Vitamina A se află în vegetale ca α-, β- și γ-caroten. Cel mai important este β-carotenul, pentru că prin scindarea lui se formează două molecule de vitamina A. Provitamina din porumbul galben este *criptoxantina*. Transformarea carotenului în vitamina A are loc la nivelul mucoasei intestinale și ficatului sub influența *carotenazei*.

Hipo- și avitaminoza A. Carența de vitamină A, care poate lua forma unei hipovitaminoze sau avitaminoze, se manifestă prin modificări ale epiteliului cutanat, ca *hiperkeratoză planto-palmară*, cu descuamare consecutivă care favorizează infecțiile. La nivelul ochiului se produc *xeroftalmie*, uscăciunea corneei, o consecință a distrofiei glandei lacrimale. Inflamațiile sînt favorizate și în cele din urmă apare *keratomalacia*, adică înmuierea corneei.

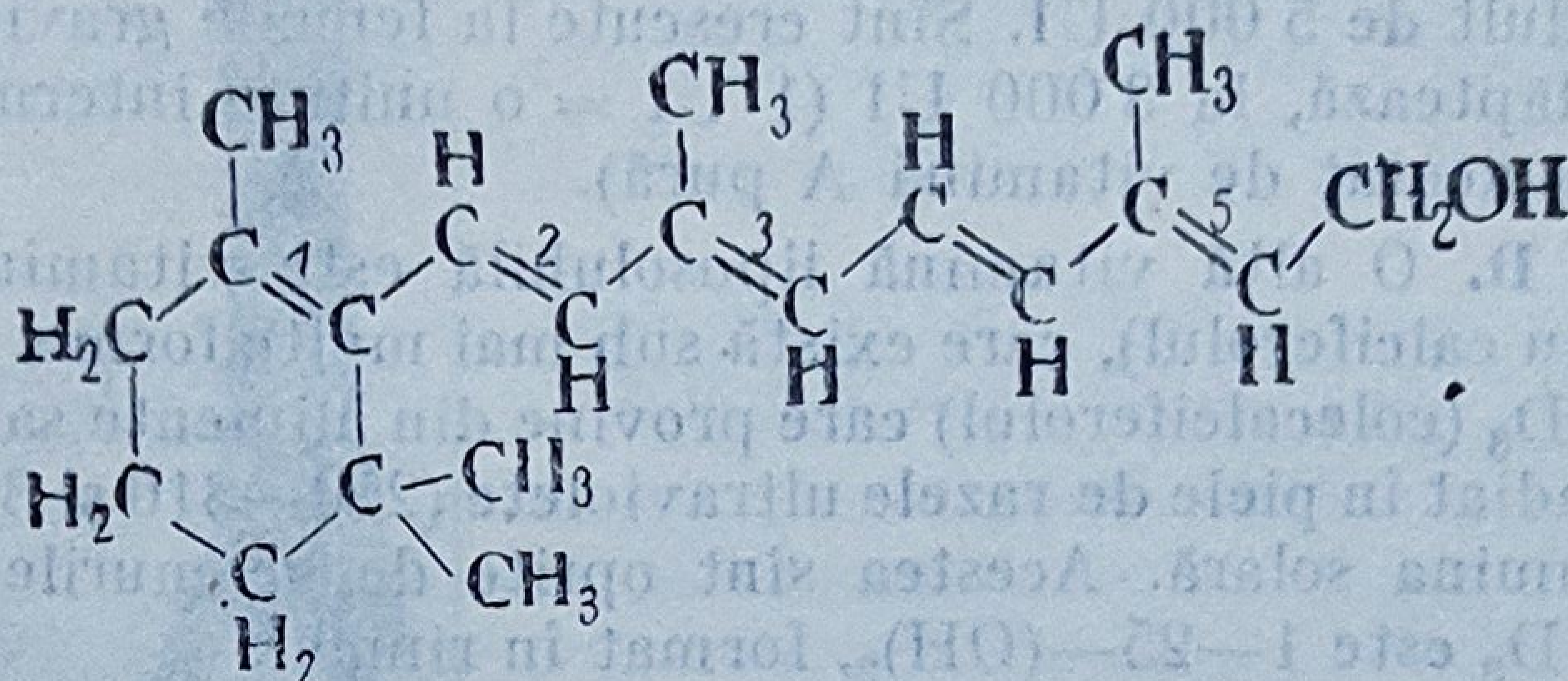
Carența mai afectează *mucoasa* aparatului respirator, genito-urinar, a tractului digestiv și funcția glandelor salivare.

Avitaminoza A provoacă și deformări ale scheletului, cu un caracter mai mult sau mai puțin accentuat. Probabil, datorită acestor deformații, din cauza

---

* La Muzeul marinei de la Greenwich a fost deschisă, în 1938, o conservă de morcovi care a servit ca provizie în expediția polară din 1911 a lui Peary (descoperitorul polului Nord). Conținutul în caroten era nemodificat.

în realitate acțiune datorată proprietății ei de a menține integritatea tegumentelor și a mucoaselor stăvilind astfel pătrunderea agenților infecțioși în organism. A fost descoperită de Hopkins (1912) care a arătat că 3 ml lapte zilnic (cantitate care conține doar 0,08 g substanțe solide) asigură creșterea șobolanilor ținuți la un regim carențial. Clinic este un alcool cu lanț ciclic nesaturat:



Surse. Alimentul cel mai bogat în vitamina A, folosit și ca medicament este untura de pește, unde se găsește împreună cu vitamina D, avînd cu aceasta o acțiune complementară. Untura de pește se administrează copiilor pentru a-i feri de rahitism (prin vitamina D) și a le stimula creșterea (prin vitamina A). O sursă bogată este ficatul de pește. În ficatul peștilor de apă sărată se află vitamina A_1, iar într-al celor de apă dulce vitamina A_2 cu structură și acțiune apropiată. Vitamina A, fiind liposolubilă, se află în cantitate mare în unt, smîntînă, lapte, precum și în ouă, în special în gălbenuș, ca și în viscerele animalelor (ficat, rinichi) unde este depozitată. Se află răspîndită sub formă de provitamine (carotene) în alimente vegetale, unele intens pigmentate (fără să existe o legătură directă între intensitatea culorii unui aliment și conținutul în provitamina A), ca, de exemplu, în morcov, spanac, tomate, coaja merelor. Conținutul cel mai mare în caroten îl are morcovul. Carotenele nu se distrug prin fierbere. Se distruge însă ușor prin oxidare. Ferite de aer sînt păstrate timp îndelungat*.

Transformarea provitaminei în vitamină. Vitamina A se află în vegetale ca α-, β- și γ-caroten. Cel mai important este β-carotenul, pentru că prin scindarea lui se formează două molecule de vitamina A. Provitamina din porumbul galben este *criptoxantina*. Transformarea carotenului în vitamina A are loc la nivelul mucoasei intestinale și ficatului sub influența *carotenazei*.

Hipo- și *avitaminoza A*. Carența de vitamină A, care poate lua forma unei hipovitaminoze sau avitaminoze, se manifestă prin modificări ale epiteliului cutanat, ca *hiperkeratoză planto-palmară*, cu descuamare consecutivă care favorizează infecțiile. La nivelul ochiului se produc *xeroftalmie*, uscăciunea corneei, o consecință a distrofiei glandei lacrimale. Inflamațiile sînt favorizate și în cele din urmă apare *keratomalacia*, adică înmuierea corneei.

Carența mai afectează *mucoasa* aparatului respirator, genito-urinar, a tractului digestiv și funcția glandelor salivare.

Avitaminoza A provoacă și deformări ale scheletului, cu un caracter mai mult sau mai puțin accentuat. Probabil, datorită acestor deformații, din cauza

---

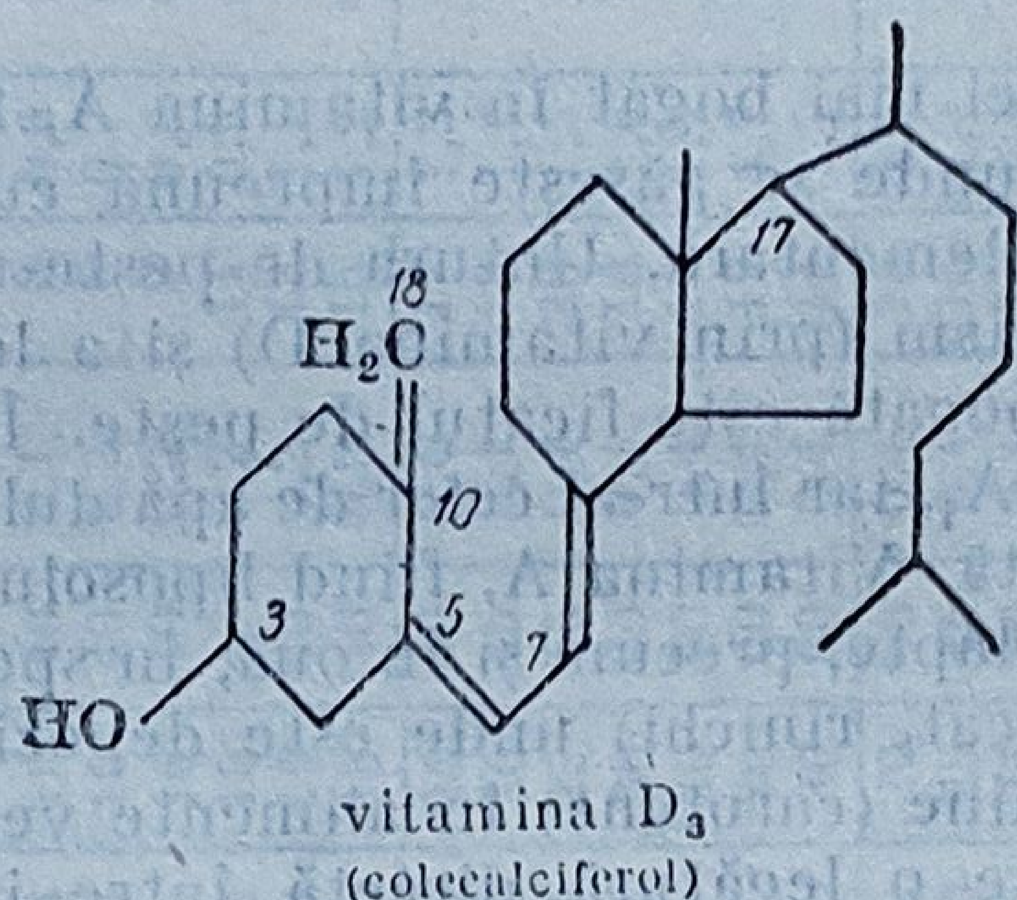
* La Muzeul marinei de la Greenwich a fost deschisă, în 1938, o conservă de morcovi care a servit ca provizie în expediția polară din 1911 a lui Peary (descoperitorului polului Nord). Conținutul în caroten era nemodificat.

comprimării exercitate pe traiectul nervilor, iau naştere tulburări nervoase, manifestate prin modificări ale sensibilităţii şi motricităţii periferice.

Un simptom al avitaminozei A este *nictalopia* (vechea hemeralopie, orbul găinilor), care constă în incapacitatea de a distinge contururile la lumina crepusculară. Este afectată viziunea scotopică.

Necesităţile zilnice sînt pentru nou-născut de 1 500 UI. Cresc treptat, fiind pentru adult de 5 000 UI. Sînt crescute la femeile gravide la 6 000 şi la femeile care alăptează, la 8 000 UI (1 UI = o unitate internaţională = 0,34 micrograme de acetat de vitamină A pură).

Vitamina D. O altă vitamină liposolubilă este vitamina D (vitamina antirahitică sau calciferolul), care există sub mai multe forme. Mai importantă este vitamina D_3 (colecalciferolul) care provine din alimente sau din 7-dehidrocolesterolul iradiat în piele de razele ultraviolete (250—310 şi 312 milimicroni), cuprinse în lumina solară. Acestea sînt oprite de geamurile groase. Forma activă de vit. D_3 este 1—25—$(OH)_2$, format în rinichi.



vitamina D_3
(colecalciferol)

Surse. Alimente bogate în vitamina D sînt : untura de peşte unde se află împreună cu vitamina A, ficatul de peşte, sardelele, heringi, gălbenuşul de ou.

Rahitismul. Avitaminoza D se manifestă prin rahitism. Rahitismul se caracterizează prin semne clinice care exprimă deficitul în dezvoltarea oaselor (fig. 5.30). Osificarea se face defectuos, datorită indisponibilităţii şi fixării insuficiente a calciului. Oasele lungi se deformează. Membrele inferioare iau aspect de O sau X (fig. 5.31 şi 5.32) iar oasele lungi prezintă o îngroşare epifizară.

Prin îngroşarea epifizară a coastelor se produc *mătăniile costale*. Toracele ia un aspect de carenă, semănînd cu cel de găină, datorită proeminării sternului şi a extremităţii epifizare a coastelor, sau de torace de pantofar. În acest tablou intră şi *craniotabesul*, caracterizat prin lipsa de osificare a oaselor craniene.

Rahitismul ce survine la copii trebuie tratat din vreme, pentru că produce deformaţii care devin tare pentru toată viaţa. Este afectată şi dentiţia. Primii incisivi apar după luna a zecea, iar la trei ani erupţia nu este terminată. A doua dentiţie prezintă dinţii alteraţi sau hipotrofici. Deformarea maxilarului produce anomalii ale articulaţiei dentare.

Carenţa de vitamina D la *adult* produce osteomalacie (înmuierea oaselor) şi osteoporoză. Survine, în special, la bătrîni şi gravide.

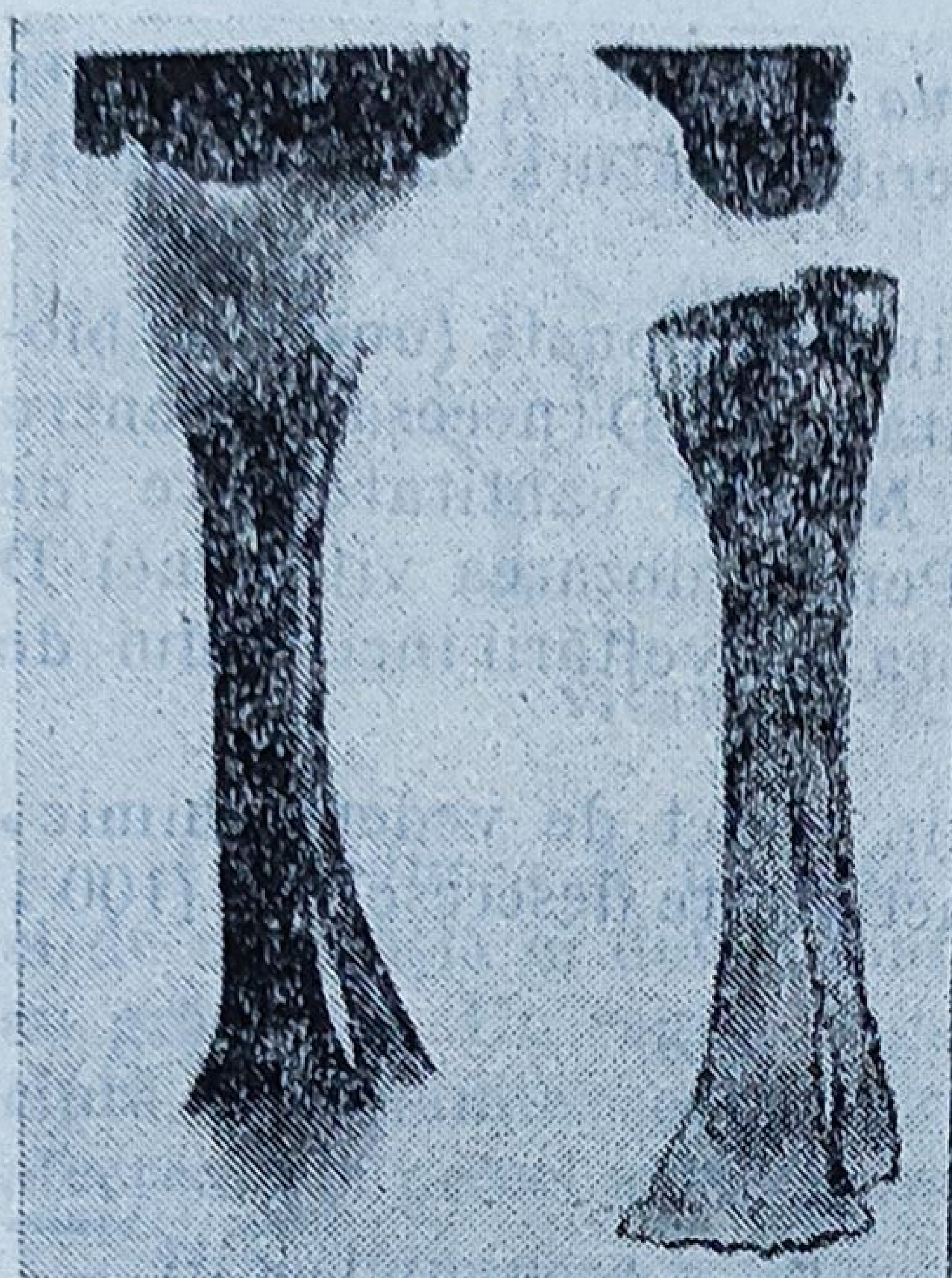


Fig. 5.30 — Imagine radiografică a tibiei unui copil rahitic de un an și patru luni (stînga) și după tratament (14 zile) cu untură de pește (după Harris).



Fig. 5.31 — Cățel rahitic.



Fig. 5.32 — Deformații osoase în rahitism. Picioare în „X".

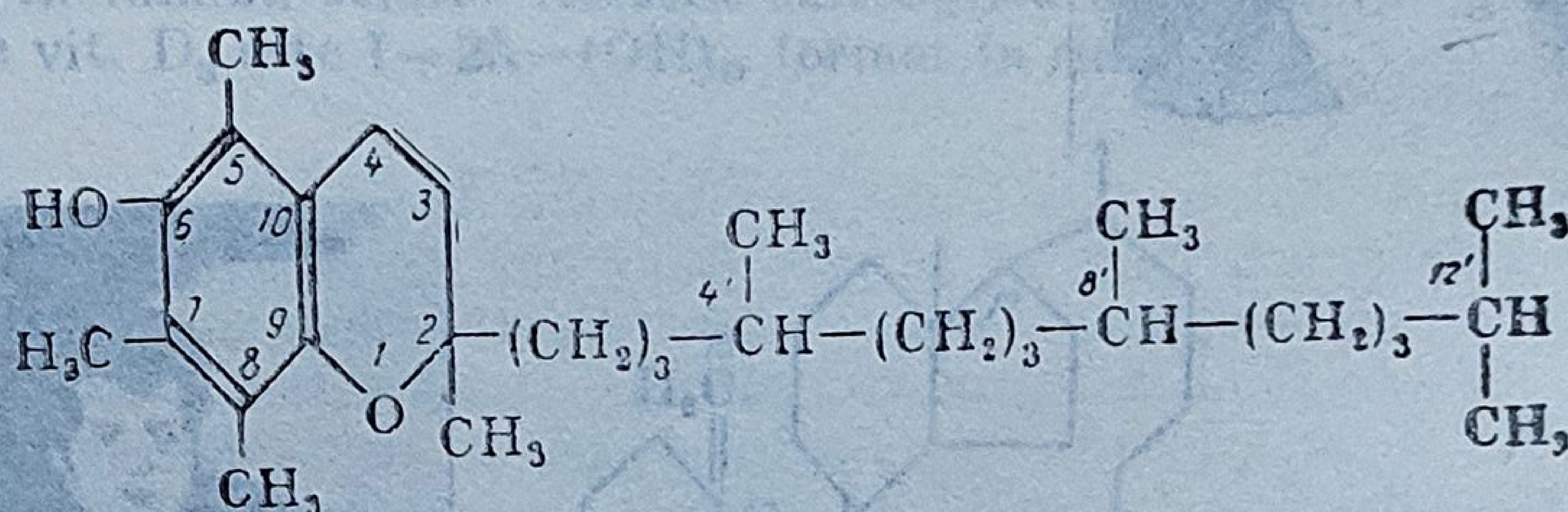
Tratamentul constă în administrarea de alimente bogate în vitamină D și expunere la soare. Se recomandă, în consecință, pentru copii, cura la mare. Este de notat că în țesutul cutanat se află depozitat dehidrocolesterol, și nu ergosterol. În consecință, sub influența razelor solare, se formează vitamina D_3 (colecalciferolul).

Razele ultraviolete sînt oprite de praful și fumul din atmosfera orașelor mari, și lipsesc în proporție mare în razele de soare care vin sub un unghi de 35°, pentru că străbat un strat mai gros de aer. Rahitismul este astfel mai răspîndit în regiunile nordice, datorită unei insuficiențe expuneri la soare și pătrunderii oblice a razelor în atmosferă.

Hiperdozarea vitaminei produce *hipercalcemia idiopatică,* caracterizată prin creșterea calciului sanguin și calcificări în diferite țesuturi, ca de exemplu în cel renal.

Necesitățile zilnice sînt de 400 UI. Unitatea internațională (unitatea biologică) corespunde cu cantitatea minimă de vitamină D necesară pentru vindecarea rahitismului la șobolani în 14 zile. Această cantitate este de 0,025 micrograme de vitamină D_2 cristalizată. Pentru dozarea vitaminei D se folosește ca test biologic și influența ei asupra dezvoltării incisivului de șobolan.

Vitamina E sau vitamina fertilității este, din punct de vedere chimic, tocoferolul, care există sub forme α, β, γ și δ, cu activitate descrescîndă (100 ; 40 ; 8 și 1).



Se află în germenii de plante și în uleiul vegetal (dacă acesta nu este vechi și rînced), în plante verzi și coaja grînelor, precum și în sardele, unt și slănină.

Prezența tocoferolului este importantă pentru reproducere. Șobolanii supuși artificial unui regim lipsit de vitamină E își pierd capacitatea de reproducere. Se constată o degenerare a spermatozoizilor, care își reduc mobilitatea. De asemenea, este afectată purtarea sarcinii, in extremis provocînd moartea intrauterină a fătului și avort. La animale s-a constatat că un exces de vitamina E provoacă creșterea numărului de descendenți.

În patologia umană nu se cunoaște exact rolul pe care îl joacă vitamina E din acest punct de vedere. Se presupune că lipsa ei provoacă tulburări ireversibile de fecunditate.

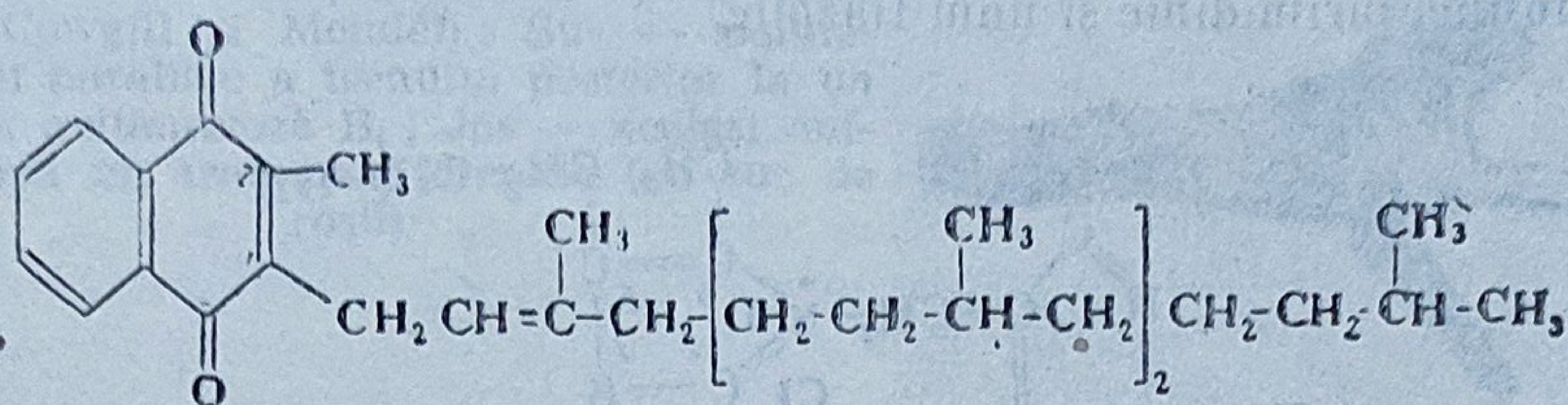
Mecanism de acțiune. Vitamina E are acțiune antioxidantă. Este oxidată în prezența grăsimilor, dar le previne oxidarea (rîncezirea), ca și a vitaminei A. În avitaminoza E se produce o distrofie proteică, exprimată prin pentozurie și creatinurie. Joacă, probabil, rol de reglator metabolic și intervine în menținerea troficității musculare. Acționează, poate, ca un cofactor în transportul de electroni pe lanțul de citocromi.

Nevoile zilnice sînt la sugar de 5 mg, iar la adult de 10—25 mg.

Vitamina K. O altă vitamină liposolubilă este vitamina K. Ea este răspîndită în alimentația obișnuită. În plante se află vitamina K_1 iar în bacterii vitamina K_2.

Sursa. Vitamina K este introdusă în organism prin plante verzi, spanac, varză, morcovi. O parte este sintetizată de flora microbiană a intestinului.

Necesitățile zilnice sînt în jurul a 0,1 mg.

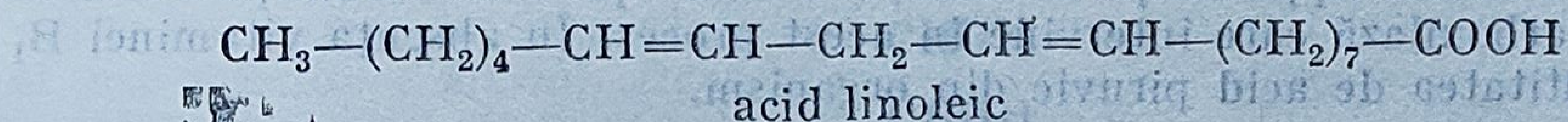


vitamina K_1 (2-metil-3-fitil-1,4-naftochinonă)

Avitaminoza K nu este provocată de lipsa de vitamină K în alimente, ci de absorbția ei defectuoasă. Vitaminele K, A, D și E se absorb împreună cu grăsimile. Un regim bogat în grăsimi le favorizează absorbția. În consecință, afecțiunile care alterează mecanismul de absorbție al grăsimilor îl afectează și pe cel al vitaminelor liposolubile, în speță și al vitaminei K.

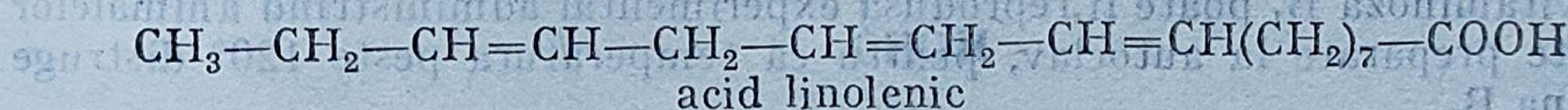
Hipovitaminoza K apare în icter, din cauza secreției biliare deficitare, care afectează absorbția grăsimilor. Avitaminoza K se manifestă printr-un defect al coagulabilității, datorită faptului că vitamina K intervine în formarea protrombinei ca și al altor factori ai coagulării la nivelul ficatului.

Vitamina F. În grupul vitaminelor liposolubile sînt încadrați și acizii grași nesaturați care nu pot fi sintetizați în organism: acidul *linoleic*, *linolenic* și *arahidonic*, care poartă denumirea generică de vitamina F. Nu este propriu-zis o vitamină, pentru că acizii grași amintiți au și valoare energetică și sînt sintetizați în regnul animal.



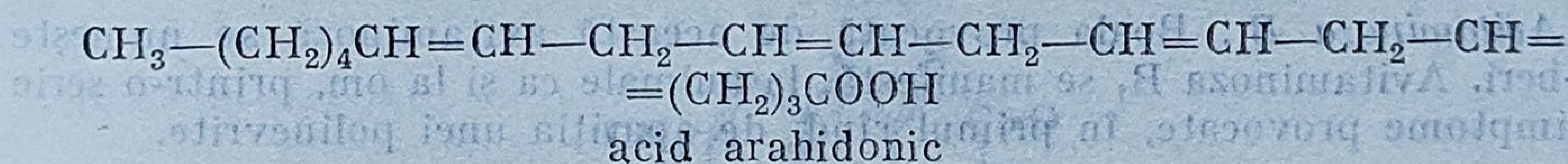
$$CH_3-(CH_2)_4-CH=CH-CH_2-CH=CH-(CH_2)_7-COOH$$

acid linoleic



$$CH_3-CH_2-CH=CH-CH_2-CH=CH_2-CH=CH(CH_2)_7-COOH$$

acid linolenic



$$CH_3-(CH_2)_4CH=CH-CH_2-CH=CH-CH_2-CH=CH-CH_2-CH=\\=(CH_2)_3COOH$$

acid arahidonic

Carența vitaminei F produce tulburări cutanate, oprire sau întîrziere a creșterii.

Surse. Se află în grăsimi și uleiuri vegetale. Se depozitează cu fosfolipidele. Acidul linoleic reprezintă la om 10% din acizii grași, iar cel arahidonic circa 1%.

Necesarul zilnic corespunde cu 1% din valoarea calorică a rației alimentare.

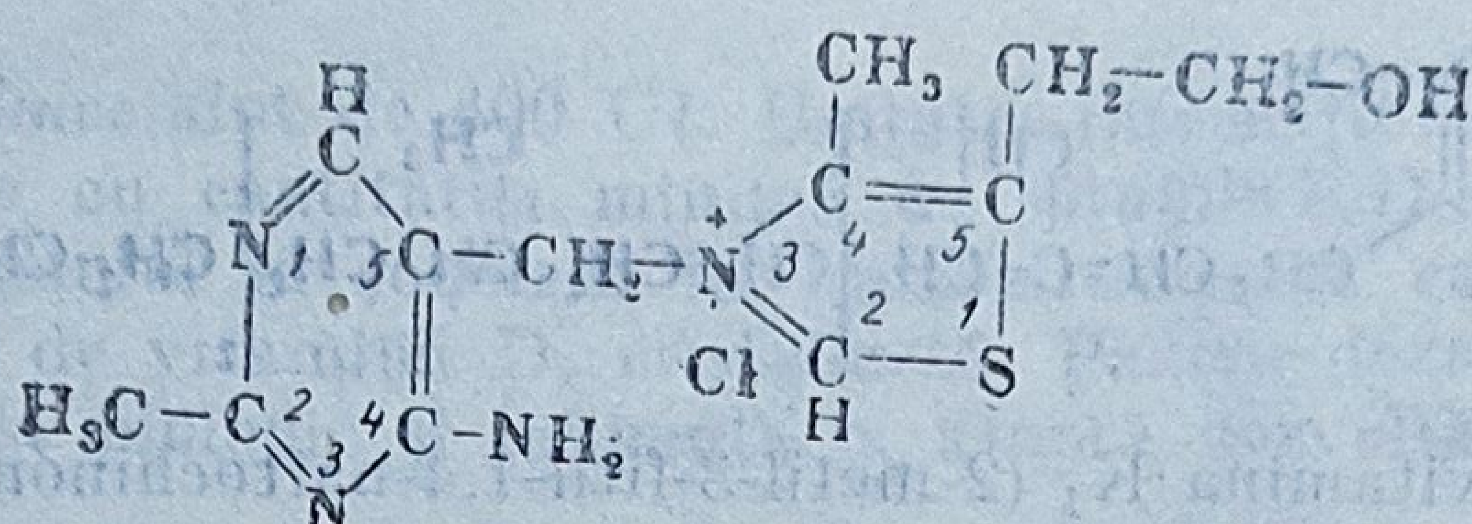
Vitaminele hidrosolubile

Vitaminele hidrosolubile sînt vitaminele din complexul B, vitamina C și vitamina P, ultima cu acțiune foarte asemănătoare cu vitamina C.

Complexul B. Vitaminele din acest grup se sintetizează, în parte, în intestin, în prezența florei microbiene.

Vitamina B_1 este denumită și tiamină, pentru că are în compoziția ei sulf. Se mai numește și vitamina antiberiberică, pentru că lipsa ei provoacă

boala denumită beri-beri. A fost sintetizată de Williams în 1937. Are în structura ei un inel pirimidinic și unul tiazolic.



tiamina (vitamina B_1)

Surse. Vitamina B_1 se găsește în drojdia de bere, în coaja cerealelor, a orezului, în fulgii de ovăz, fasole uscată, linte, roșii etc., ca și în viscere (ficat, inimă, rinichi), unde se depozitează alături de alte vitamine din complexul B.

Vitamina B_1 este, ca și celelalte vitamine din grupul B, sintetizată în intestin, totuși nu într-o cantitate care să satisfacă necesitățile organismului.

Necesități. Organismul are nevoie de 0,6 mg tiamină în 24 ore pentru fiecare 1 000 cal rezultate din consumul energetic nelipidic. Pentru 3 000 de astfel de calorii este necesară o cantitate de $0,6 \times 3 = 1,8$ mg tiamină. Necesitatea în vitamină B_1 crește deci paralel cu schimburile energetice. Într-un regim acoperit cu predilecție de glucide, necesarul în vitamină B_1 este mai mare decît printr-o alimentație cu surplus de lipide, care au acțiune protectoare asupra consumului ei.

Rol. Vitamina B_1 participă la oxidarea acidului piruvic. Tiaminpirofosfatul este o cocarboxilază care intervine în acest proces. În absența vitaminei B_1 crește cantitatea de acid piruvic din organism.

Avitaminoza B_1 poate fi reprodusă experimental administrînd animalelor alimente preparate la autoclav, pentru că temperatura peste 120° distruge vitamina B_1.

Avitaminoza B_1. Boala provocată de această avitaminoză se numește beri-beri. Avitaminoza B_1 se manifestă, la animale ca și la om, printr-o serie de simptome provocate, în primul rînd, de apariția unei polinevrite.

Un porumbel cu avitaminoză B_1 prezintă o contractură caracteristică a musculaturii cefei. La cîine, avitaminoza B_1 este însoțită de paralizia trenului posterior (fig. 5.33).

La om apar paralizii motorii, pierderea tonicității tractului digestiv, și, în consecință, inapetență, ca și o vagotonie, care se manifestă, printr-o bardicardie caracteristică. În beri-beri există și o hipertrofie cardiacă cu insuficiență. Administrarea vitaminei B_1 are ca efect imediat. În avitaminoza gravă, moartea se produce prin paralizia musculaturii respiratorii sau insuficiență cardiacă acută.

În condițiile noastre alimentare, avitaminoza B_1 se întîlnește foarte rar. Carența poate fi produsă de un consum excesiv de alcool. Beri-beri-ul este răspîndit în țările unde populația se hrănește unilateral cu orez decorticat.

Vitamina B_2. O altă vitamină din complexul B este vitamina B_2 (riboflavina). Aceasta este factorul termostabil din complexul B, în comparație cu vitamina B_1, factorul termolabil.

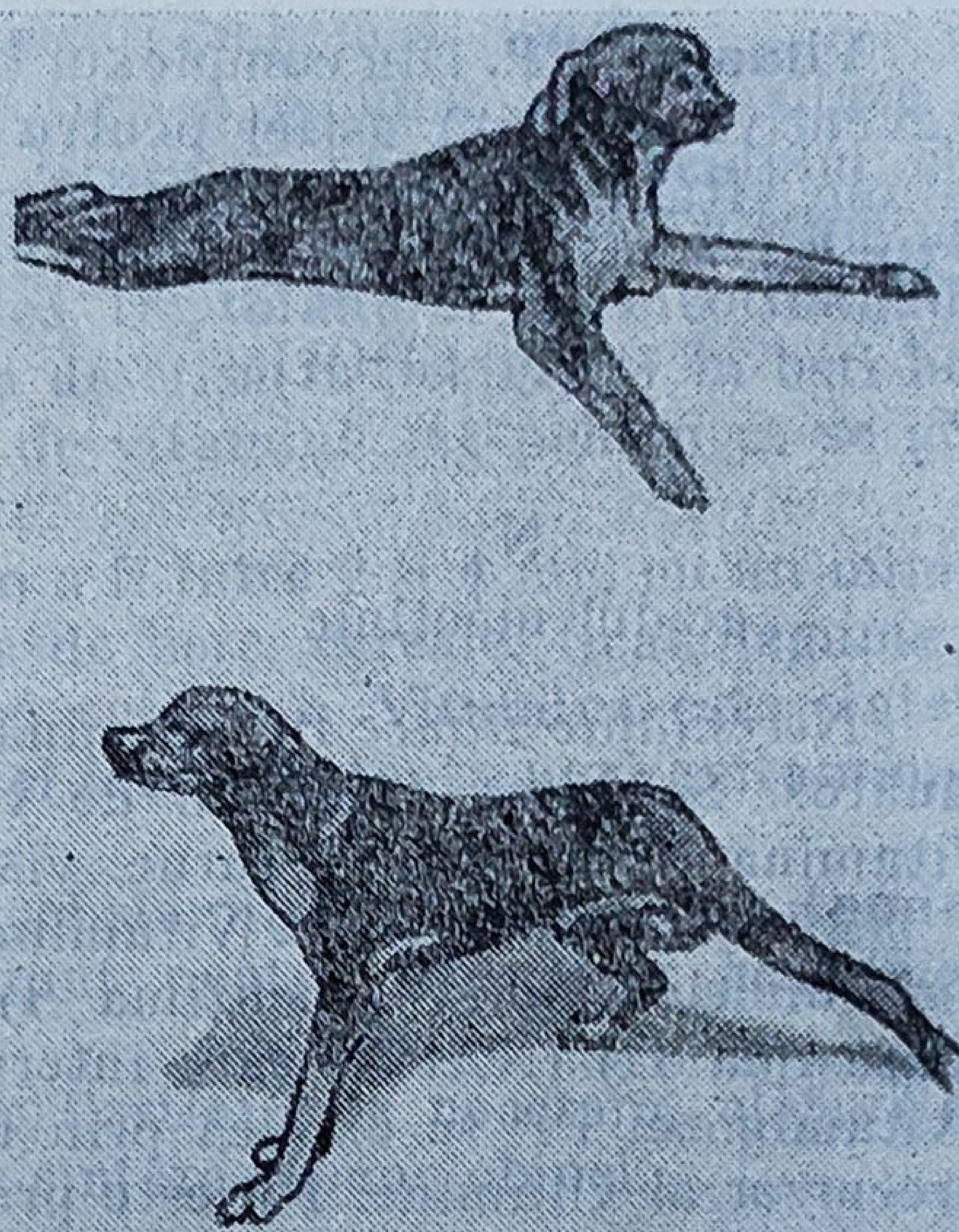
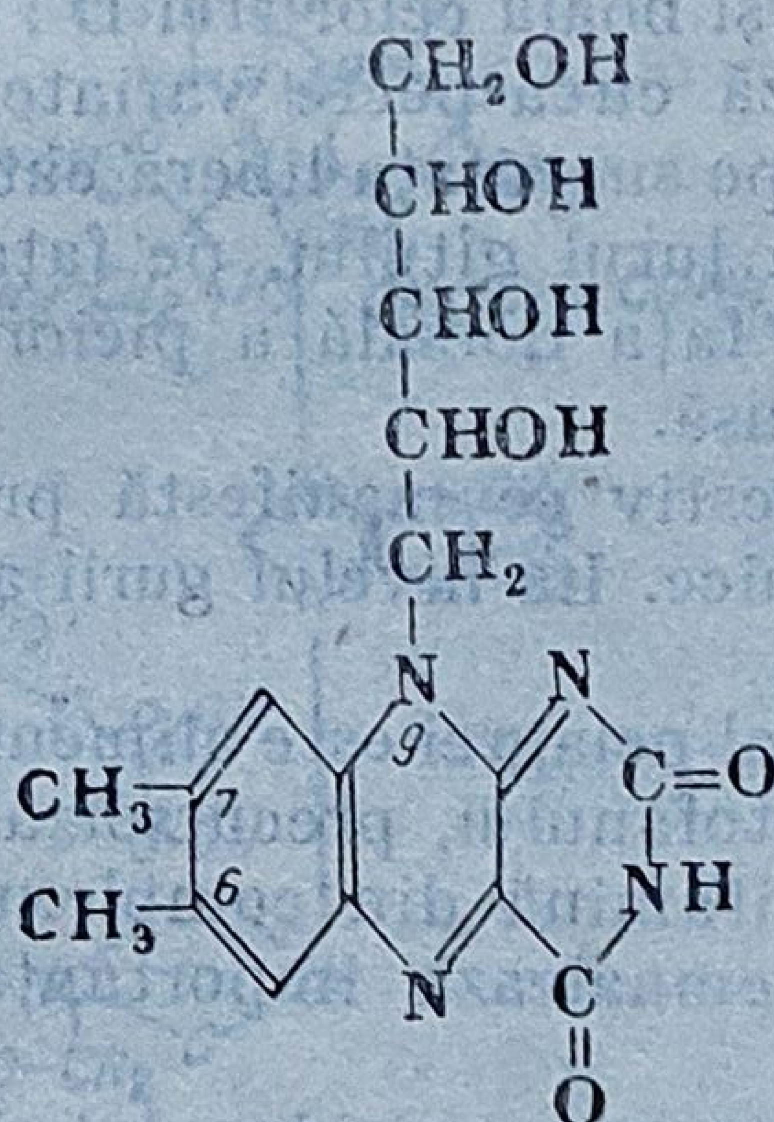


Fig. 5.33 — Trenul posterior în polinevrită (după Cowgill și Mendel): Sus — polinevrită cu paralizie a trenului posterior la un cîine cu avitaminoză B_1; Jos — același animal după un tratament dietetic (cu suc de roșii).

Rol. Riboflavina joacă un rol important în oxidarea tisulară. Este un constituent al flavoproteinelor.

În natură are o răspîndire asemănătoare cu vitamina B_1. Se găsește în cantități mai mari în viscere (ficat, rinichi), precum și în ciuperci.

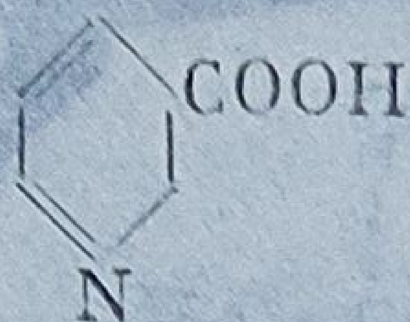


Riboflavina (vitamina B_2)

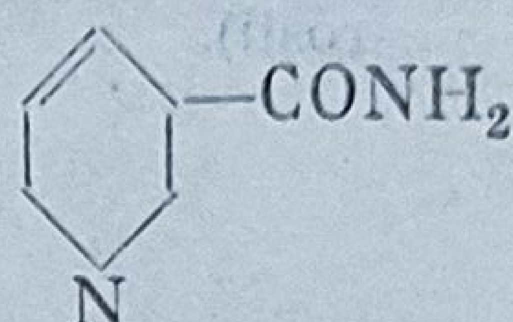
Necesități. Necesitățile zilnice de vitamină B_2 sînt de aproximativ 2—3 mg. Aportul de riboflavină este îndeosebi important în perioada de dezvoltare a organismului.

Avitaminoza B_2. Avitaminoza B_2 se manifestă prin leziuni oculare, caracterizate prin invazia corneei cu vase hemoragice, dînd impresia unei conjunctivite. Plexul limbic se îngroașă și proliferează. Apare o fotofobie accentuată. Survin, de asemenea, leziuni orale, ca stomatită angulară, sensibilitate și durere linguală (glosodinie) (glosalgic, odyne = durere). Epiteliul și papilele linguale se descuamează. Limba ia aspect de „hartă geografică" și are culoare purpurie. Apar de asemenea tulburări nervoase și tegumentare. Simptomatologia cedează după administrarea a 10 mg vitamina B_2.

Vitamina PP. Din complexul B face parte și vitamina PP (B_3) sau pelagro-preventivă, numită astfel pentru că previne pelagra. Din punct de vedere chimic, vitamina PP este nicotinamida sau acidul nicotinic (niacină), cu aceeași acțiune.



acidul nicotinic



nicotinamida

Necesitățile zilnice în vitamină PP sînt de 12—20 mg pentru organismul sănătos. Scăderea aportului de vitamină PP sub 10 mg produce pelagră. Vitamina PP se află în carne, viscere și cereale.

Mecanism de acțiune. Vitamina PP intră în gruparea prostetică a difosfo-piridinnucleotidului (coenzima I) (NAD) și a trifosfopiridinnucleotidului (coenzima II) (NAPD) care intervin în oxidarea tisulară. Simptomatologia avitaminozei PP se explică prin modificări ale metabolismului glucidic. Un precursor al vitaminei PP este probabil triptofanul.

Pelagra. Avitaminoza PP se manifestă prin boala denumită **pelagră** („mal de la rosa"). Este răspîndită în special în țările latine consumatoare de porumb sub diferite forme. Apare în alimentația unilaterală cu porumb. Tabloul clinic al pelagrei este determinat de lipsa concomitentă a altor vitamine, astfel încît nu coincide exact cu avitaminoza PP.

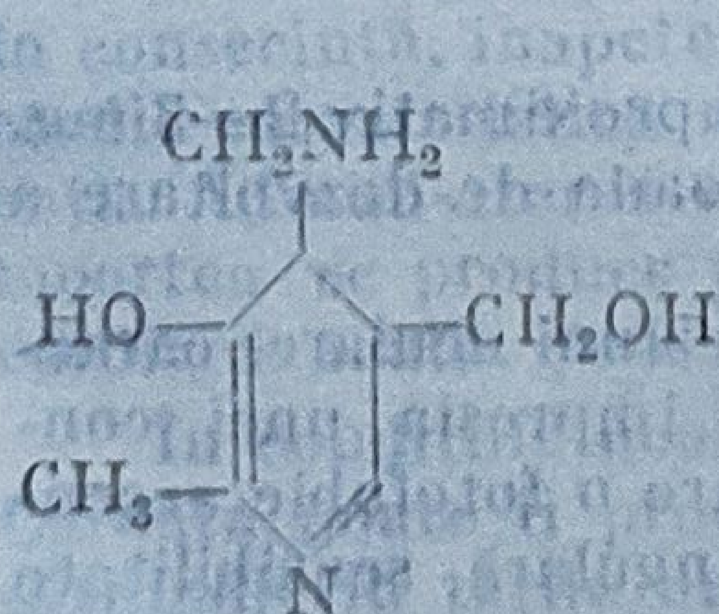
Pelagra se mai numește și boala celor trei D : demență, dermatită, diaree. Demența apare ca o psihoză cu aspecte variate. Dermatita are un aspect caracteristic și se manifestă pe suprafața liberă cutanată din regiuni ale corpului expuse razelor solare, în jurul gîtului, pe fața dorsală a mîinilor sau, la cei care umblă desculți, pe fața dorsală a piciorului. Pielea prezintă *hiperkeratoză* și *pigmentație* intensă.

Afectarea tractului digestiv se manifestă prin diaree uneori sanguinolentă, și prin alte semne clinice. La nivelul gurii apar stomatită și glosită, cu ulcerații și fisuri ale limbii.

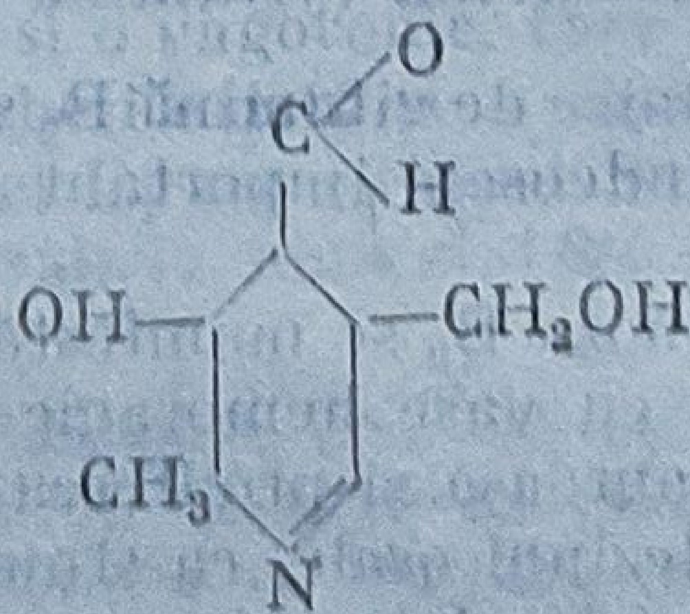
Factorul etio-patogenic al pelagrei este alimentația unilaterală cu porumb, și se explică prin lipsa triptofanului, precursor al vitaminei PP.

Vitamina B_6. O altă vitamină din complexul B este vitamina B_6 sau *adermina*, denumire care semnalează importanța acestei vitamine pentru integritatea cutanată.

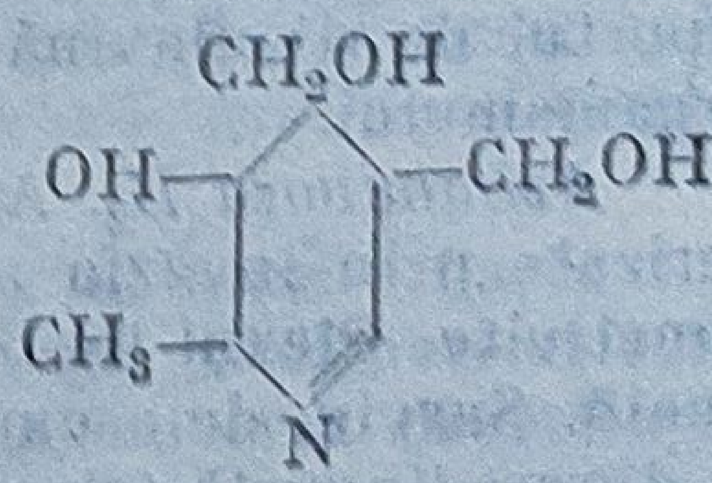
Vitamina B_6 este piridoxamina, piridoxalul și piridoxina.



piridoxamina



piridoxalul



piridoxina

Avitaminoza B_6 poate fi provocată la șobolani, la care se manifestă prin leziuni cutanate : iritare și cornificare a pielii, căderea părului. Are importanță

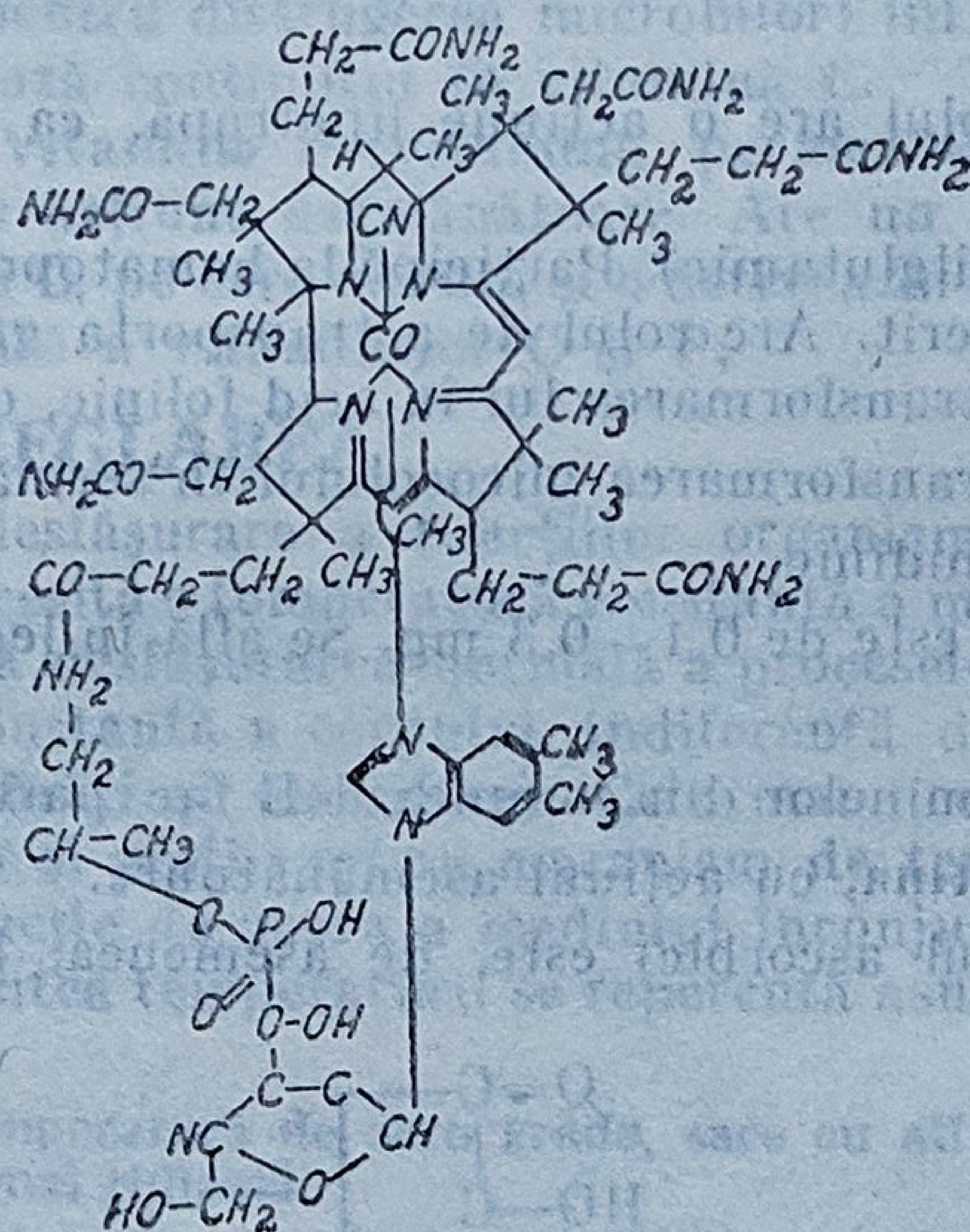
în maturarea eritrocitului intervenind în sinteza hemoglobinei. Lipsa vitaminei B_6, ca şi a vitaminei B_{12}, produce tulburări de hematopoeză.

Vitamina B_6 reprezintă gruparea prostetică a unor decarboxilaze şi transaminaze. Intervine în metabolizarea tirozinei, argininei, acidului glutamic, dihidroxifenilalaninei, precum şi în sinteza serotoninei, histaminei, acidului δ-aminobutiric şi în transformarea triptofanului în nicotinamidă. Se presupune că parte din simptomatologia descrisă în pelagră şi în beri-beri se datorează şi unei carenţe concomitente de vitamină B_6, pentru că se află răspîndită, în general, în aceleaşi alimente.

Necesităţile de vitamină B_6 se presupun a fi între 2 şi 4 mg, cu un minim de 1,5 mg în 24 de ore. Se află în drojdia de bere, cereale, ficat, legume şi lapte. Alimentaţia zilnică asigură un aport suficient. Vitamina este sintetizată şi de flora microbiană intestinală, astfel încît existenţa unei avitaminoze la om este rar semnalată.

Vitamina B_{12}. Vitamina B_{12} sau ciancobalamina este singura vitamină care are în compoziţia ei cobalt, important pentru *maturarea hematiilor.* Formula ei a fost stabilită în 1955.

Vitamina B_{12} (vechiul factor extrinsec Castle) este necesară, alături de factorul intrinsec din sucul gastric, pentru sinteza hemoglobinei.



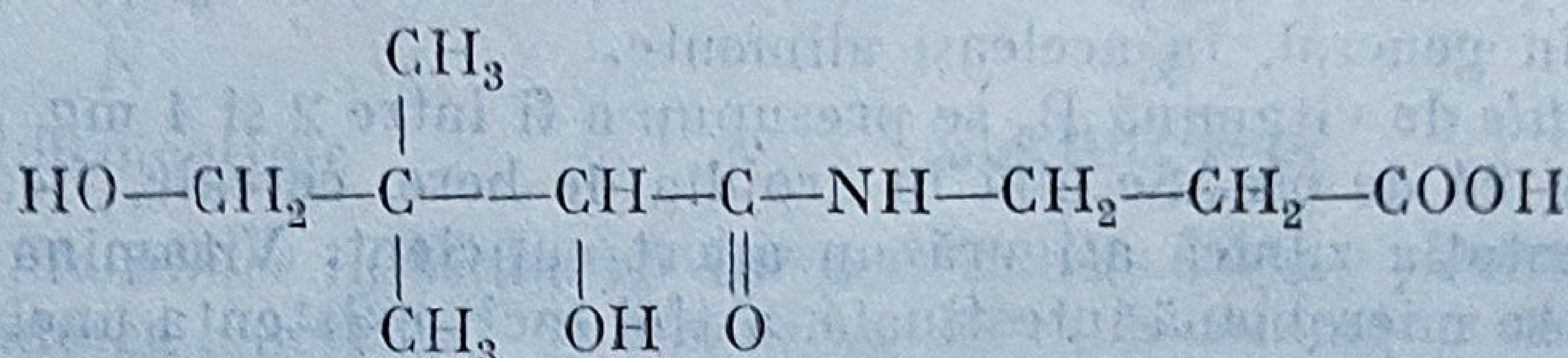
Rol. Vitamina B_{12} previne anemia, stimulînd eritropoeza, ajută creşterea organismului, intervine în metabolismul metioninei (ajutînd transferul grupării metil) şi al altor aminoacizi. Previne steatoza hepatică (rol lipotrop). Este probabil o coenzimă a unor enzime ce intervin în metabolismul aminoacizilor.

Necesităţile zilnice sînt de circa 2,8 µg. Este conţinută în ficat, carne, gălbenuş de ou, brînză.

Avitaminoza B_{12} se manifestă prin anemie pernicioasă (Biermer), caracterizată prin prezenţa megaloblaştilor în circulaţia periferică. Limba devine de culoare roşie-aprins, depapilată, dureroasă (limba Hunter). Este prezentă şi o simptomatologie gastro-intestinală şi nervoasă. Tratarea acestei afecţiuni

a fost dificilă (fapt care i-a conferit și numele) pînă la descoperirea efectului antipernicios al extractului de ficat. Acesta conține o cantitate mare de vitamină B_{12}, folosită astăzi în tratament.

Acidul pantotenic. Denumirea lui provine din faptul că este foarte răspîndit. Pentru organismul omenesc nu se pune problema unei avitaminoze produse de lipsa lui. Acidul pantotenic este important pentru organism, intrînd în compoziția coenzimei A.



acidul pantotenic

Avitaminoza produsă de acidul pantotenic este cunoscută experimental la găini și șobolani. Șobolanul prezintă o cădere caracteristică a părului în jurul ochilor și o proeminență a globilor oculari (ochi cu monoclu).

Se presupune că necesitatea în acid pantotenic la om este aproximativ 10 mg în 24 de ore.

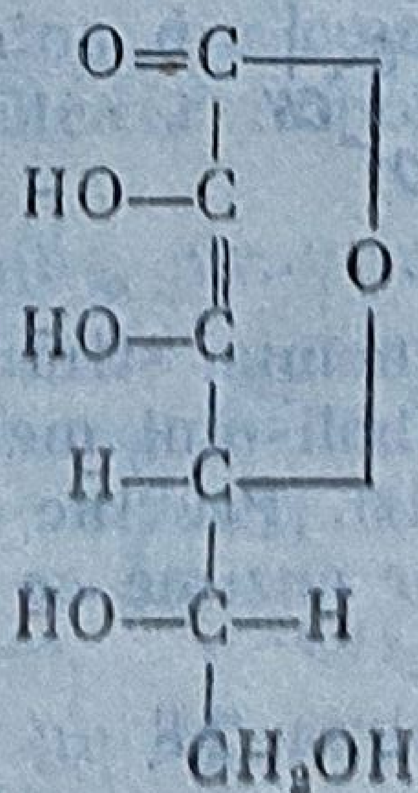
Inozitolul. Inozitolul are o acțiune lipotropă, ca și colina, betaina și metionina.

Acidul folic (pteroilglutamic). Participă la hematopoeză. Carența produce anemii cu caracter diferit. Are rolul de a transporta grupările cu un singur atom de carbon, prin transformarea lui în acid folinic, cu un atom de carbon în plus. Participă la transformarea glicocolului în serină, ca și la sinteza nucleului purinic și pirimidinic.

Necesitatea zilnică este de 0,1—0,3 mg. Se află în legume (spanac, castraveți) și viscere.

Tot în grupa vitaminelor din complexul B fac parte **acidul paraaminobenzoic** (PABA) și **biotina**, cu acțiuni asemănătoare.

Vitamina C (acidul ascorbic) este, de asemenea, hidrosolubilă.



acid *L*-ascorbic

Rol. Intervine în formarea colagenului, participînd la dezvoltarea cartilajului și a dentinei. Crește rezistența capilară, alături de vitamina P (C_2):

Se găsește depozitată în cantități mari în hipofiză, suprarenale, corpul galben, de unde se poate deduce rolul pe care îl are în secreția și sinteza hormonilor steroizi. Este o substanță reductoare foarte activă.

Vitamina C este răspîndită în natură mai ales în citrice, unde a fost descoperită în 1927 de Szent-György, ca și în legumele verzi.

Avitaminoza C se manifestă prin scorbut, care este produs și de lipsa concomitentă a vitaminei P. Scorbutul este rar întîlnit în condițiile noastre de existență. Constă, în primul rînd, dintr-o mare fragilitate capilară și din hemoragii gingivale (gingivoragii). Semnul Rumpel-Leede este pozitiv, ceea ce denotă o rezistență capilară scăzută.

Vitamina C nu este sintetizată de organismul omului. Suprarenalele șobolanului sînt însă capabile să o sintetizeze.

Necesități. Cantitatea de vitamină C necesară în decurs de 24 de ore este de aproximativ 60 mg la adulți. Vitamina C se distruge prin fierbere în proporție de 25—50%. Se află în cantitate mare în lapte, aliment important și pentru dezvoltarea organismului. Prin fierbere, acesta, ca și alte alimente, pierde o cantitate importantă de vitamina C. Frecvența scorbutului a crescut în momentul în care, de teama microbilor, s-a abuzat de sterilizarea alimentelor. Astăzi există tendința de a consuma legume crude. Laptele pasteurizat (încălzit la 75—85% pentru distrugerea microbilor) într-un vas smălțuit sau de aluminiu își păstrează conținutul în vitamină C.

Vitamina P (C_2). Vitamina P (vitamina permeabilității) grupează substanțe diferite, dar cu acțiune asemănătoare. Are un mecanism de acțiune sinergic cu al vitaminei C, pe care o cruță și o activează. Scorbutul este produs de carența concomitentă a vitaminelor C și P.

TERMOREGLAREA

Pentru o bună desfășurare a funcțiilor organismului, animalele mai evoluate filogenetic necesită o temperatură constantă a mediului intern. Homeostazia termică asigură desfășurarea normală a proceselor enzimatice. Animalele cu temperatură constantă a corpului, indiferentă de cea a mediului, se numesc *homeoterme* (păsări și mamifere). Cele mai neevoluate (nevertebratele, reptilele, amfibiile și peștii) nu au mecanism de termoreglare. Temperatura lor variază în funcție de aceea a mediului înconjurător. Ele se numesc *poikiloterme*. Variabilitatea temperaturii se repercută asupra diverselor funcții fiziologice.

O broască, la o temperatură de zero grade, sare cu atît mai mult cu cît temperatura mediului este mai ridicată.

Temperatura constantă este, deci, o condiție necesară pentru stabilitatea reacțiilor biologice. Procesele fiziologice complexe ale animalelor superioare se pot desfășura numai în anumite limite de temperatură.

Și animalele poikiloterme au posibilitatea, limitată însă, de a-și regla temperatura corpului. Ele se pot mișca într-un mediu mai cald spre un mediu mai rece sau invers. Albinele, prin specializarea „albinelor ventilatoare", pot modifica temperatura în stup.

Între homeoterme și poikiloterme se situează heterotermele, care se transformă din poikiloterme în homeoterme și invers. Acestea sînt animale care hibernează.

Temperatura corpului omenesc. Organismul uman are, în mod normal, o temperatură a cărei medie este indicată teoretic de temperatura sîngelui venos amestecat al inimii drepte.

Practic, se determină temperatura axilară (cu valori normale între 36,2 şi 36,9°C), bucală (cu 0,2—0,4°C mai ridicată), sau cea rectală (cu 0,5—1°C mai mare decît cea axilară).

Constanţa temperaturii este menţinută de echilibrul dintre căldura produsă şi cea pierdută, asigurat de sistemul nervos central. Producerea căldurii se numeşte termogeneză sau termoreglare chimică (Lavoisier), iar pierderea de căldură, termoliză sau termoreglare fizică (Rubner). Termogeneza este rezultatul metabolismului energetic.

Termogeneza. Temperatura scăzută a mediului determină intensificarea proceselor energetice şi creşterea consecutivă a termogenezei. Creşterea termogenezei este stimulată prin mecanisme variate. Printre acestea, cel mai important rol îl deţin contracţia musculară voluntară şi frisonul. Efectul de încălzire pe care îl produce activitatea fizică este bine cunoscut. În lipsa activităţii musculare voluntare, creşterea temperaturii poate fi asigurată prin frison. Ambele forme de activitate musculară sînt produse prin stimuli proveniţi din neuronul motor, avînd deci o cale nervoasă eferentă comună. Frisonul este însă stimulat prin căile tecto- şi rubro-spinale, şi nu prin sistemul piramidal.

Ţesutul muscular participă la termogeneză şi în repaus prin tonusul muscular, fiind sediul unor procese metabolice continui.

Sistemul nervos simpatic stimulează şi termogeneza din alte ţesuturi, printre care un rol important îl ocupă cel hepatic.

În termogeneză intervine tiroida, cu rol important în aclimatizarea la frig. Aceasta este însoţită de hipertrofie tiroidiană. Activitatea tiroidei este stimulată de TRH, stimulat de frig şi inhibat de căldură, printr-un *feedback* negativ. Hormonii tiroidieni au efect calorigen.

Termoliza. Termoliza se produce prin procese fizice de iradiere, conducţie, convecţie şi evaporare.

Iradierea. Orice corp cald pierde căldură prin iradiere. Radiaţiile calorice sînt de natură electromagnetică. Căldura solară este transmisă prin iradiere. Viteza căldurii iradiate este cea a luminii (300 000 km pe secundă). Suprafaţa iradiantă a corpului uman este de 85% din cea totală. Restul nu iradiază căldură datorită faptului că este acoperită (suprafeţele axiale, pielea dintre coapse). Suprafaţa iradiantă poate fi redusă prin încolăcirea corpului, cum fac unele animale.

Intensitatea iradierii depinde de gradul de încălzire a unui corp şi de umiditatea mediului înconjurător. Vaporii opacifică aerul la iradiere. Corpul omenesc pierde prin iradiere 55% din căldură.

Conducţia. O cantitate importantă de căldură este pierdută prin conducţie. Conducţia constă în transferul căldurii de la un corp la altul prin contact, de la cel cald la cel rece. Depinde de diferenţa de temperatură dintre corpuri, cît şi de conductibilitatea lor.

Intensitatea termolizei prin conducţie depinde de temperatura aerului înconjurător.

Convecţia. Convecţia este fenomenul prin care un gaz sau un lichid încălzit prin conducţie se deplasează prin scăderea densităţii, antrenînd o cantitate de căldură. Este realizat astfel un gradient mai mare de temperatură. În jurul corpului încălzit, aerul devine mai uşor decît cel înconjurător şi se deplasează, formînd curenţi de convecţie. Convecţia ajută termoliza

prin conducție. Cantitatea de căldură pierdută prin conducție și convecție în condiții normale este de 15% din căldura pierdută.

La un regim de 3 000 cal/24 ore se pierd prin iradiere, convecție și conducție pînă la 2 100 cal, adică 70%. Acest proces este variabil și depinde de temperatura, umiditatea și mișcarea aerului, de îmbrăcăminte și de intensitatea termogenezei.

Reglarea termolizei prin iradiere, convecție și conducție. Termoliza prin procesele amintite este reglată de sistemul nervos central, prin controlul pe care îl exercită asupra distribuției sîngelui, a volumului de sînge circulant și a debitului circulator.

a) — *Distribuția sîngelui.* Organele interne au o temperatură mai ridicată decît suprafața corpului. Cea mai ridicată temperatură o are ficatul (40°C).

Sîngele transportă căldura de la țesuturile profunde spre suprafața corpului, unde este pierdută. Termoliza este astfel favorizată prin creșterea temperaturii cutanate. Prin vasoconstricție periferică are loc un proces invers. Distribuția sîngelui spre periferie sau spre viscere are în consecință o mare importanță în termoreglare.

Mecanismul prin care se face distribuția sîngelui poate fi diferit. Vasoconstricția sau vasodilatația periferică este determinată în primul rînd de temperatura sîngelui care irigă centrul termolitic situat în hipotalamus. Temperatura ridicată a sîngelui care irigă hipotalamusul anterior produce vasodilatație periferică, iar cea scăzută, vasoconstricție. În această distribuție a sîngelui în periferie pentru termoliză un rol important îl au șunturile arteriolo-venoase.

O reacție vasomotoare termoreglatoare poate fi produsă printr-un reflex, cu cîmpul receptor în termoreceptorii cutanați, de la nivelul mucoaselor sau din organele interne. La acest reflex nu participă encefalul deoarece prin încălzirea sau răcirea unei regiuni cutanate se pot obține reacții vasomotorii și la animale spinale, ceea ce se explică prin intervenția unui reflex medular. Există o acțiune directă a temperaturii asupra vaselor pielii. Acest mecanism are importanță în termoreglarea locală.

b) — *Masa sîngelui circulant.* Termoliza prin convenție, iradiere și conducție este reglată de volumul sîngelui circulant. Creșterea volemiei intensifică termoliza, iar scăderea are defect invers. Hipervolemia se realizează prin mobilizarea lichidului interstițial și prin mobilizarea sîngelui din depozitele sanguine (piele, mușchi, splină etc.) pe cale simpato-adrenergică și prin hipersecreție de HAD și de aldosteron care rețin plasma în patul vascular. Astfel devine disponibilă o cantitate mai mare de sînge care transportă căldura. La frig volumul sîngelui circulant scade, sîngele devenind mai concentrat, datorită extravazării plasmei spre spațiul interstițial și hiperdiurezei prin scăderea secreției de HAD.

c) — *Debitul circulator.* Termoreglarea fizică depinde și de debitul circulator. Acesta crește o dată cu necesitățile termolizei, tot printr-un mecanism reflex.

Evaporarea. Un alt mecanism fizic important care contribuie la termoliză este evaporarea de la suprafața pielii și într-o măsură mai mică, prin plămîni. La un regim zilnic de 3 000 Cal se pierd de la suprafața corpului aproximativ 810 Cal, adică 27%. 3% din calorii se pierd prin fecale și urină.

Pierderea căldurii prin evaporare este echivalentă cu cantitatea de căldură necesară pentru transformarea lichidelor de la suprafața corpului în vapori.

Prin evaporarea unui mililitru de sudoare de la suprafaţa corpului se pierd 0,58 calorii mari (Cal.).

În stare de repaus, suprafaţa pielii pare uscată. Dar şi în aceste condiţii se produce o evaporare lentă de sudoare şi de cantităţi mici de lichid transvazat. În acelaşi timp se elimină şi vapori prin plămîni. Aceste trei mecanisme de evaporare lentă poartă denumirea de perspiraţie insensibilă (perspiratio insensibilis).

Prin perspiraţia insensibilă, organismul omenesc pierde zilnic în condiţii obişnuite între 700 ml şi 1 litru apă, ceea ce corespunde cu 400—600 Cal. Cu aerul expirat se evaporă zilnic între 300 şi 400 ml apă, pierzîndu-se o cantitate corespunzătoare de calorii.

Termoliza este ajutată de hiperpnee. Este mai intensă dacă aerul este mai uscat.

Termoliza respiratorie este mai importantă la animalele deficitare în glande sudoripare (cîine, pisică). La cîine, termoliza este intensificată printr-o polipnee tipică (polipnee termoreglatoare), care constă în creşterea bruscă a frecvenţei respiraţiei de la 18—20 pe minut la 100—200. Concomitent are loc o salivaţie mai abundentă, care ajută acest proces prin evaporare şi înghiţirea salivei răcite.

La om şi la alte animale cu glande sudoripare, cînd temperatura mediului creşte mai mult decît a corpului, sau cînd termogeneza creşte datorită activităţii musculare, termoliza prin iradiere, convecţie, conducţie, cît şi prin perspiraţie insensibilă, devine insuficientă. Intervine în consecinţă o transpiraţie mai mult sau mai puţin importantă, care intensifică termoliza prin evaporare. În cazuri extreme se pot pierde zilnic 10—12 litri de sudoare. O transpiraţie de 4—6 litri este frecventă.

Compoziţia sudorii. Sudoarea este o soluţie apoasă de 0,2% NaCl, care conţine uree şi, în cantităţi mici, potasiu şi acid lactic. Densitatea ei variază între 1,022 şi 1,003, iar pH-ul, între 4,2 şi 7,5. Sudoarea provocată de exerciţiul muscular este mai bogată în sare şi conţine mai multe substanţe toxice. Prin sudoare se elimină zilnic 0,17 g azot neproteic. Prin transpiraţie intensă, această cantitate poate creşte pînă la 0,5 —1 g.

Reglarea secreţiei sudorale. Glandele sudorale se află sub controlul sistemului nervos simpatic, care stimulează transpiraţia. Mediatorul chimic prin care acţionează în acest caz simpaticul este acetilcolina, şi nu noradrenalina, prin fibre colinergice. Substanţe parasimpatomimetice, ca muscarina şi pilocarpina, sînt excitatoare ale secreţiei sudorale. Atropina o inhibă.

Transpiraţia este stimulată de hipertermie prin încălzirea sîngelui ce irigă centrul termolitic situat în aria preoptică din hipotalamusul anterior, „ochiul termic“, adică organul receptor la creşterea temperaturii. La om, transpiraţia este principala cale suplimentară de termodispersie. Temperatura centrală şi transpiraţia sînt direct proporţionale, începînd de la temperatura neutră de 37°. Impulsurile termoreceptoare periferice nu declanşează transpiraţia, mai mult, ea persistă dacă sîngele este încălzit chiar cînd pielea este răcită prin evaporarea sudorii. Prin răcirea puternică însă a pielii transpiraţia poate fi oprită.

Mecanismul secreţiei sudorale. Transpiraţia este însoţită de o vasodilataţie locală produsă de bradikinină. Ea poate fi însă produsă şi în pofida unei vasoconstricţii, ceea ce demonstrează că produsul nu este de filtrare, ci de secreţie. Transpiraţia prin vasoconstricţie provoacă „sudori reci“, adică este

însoţită de o senzaţie de răceală, aşa cum se întîmplă în urma unei excitaţii psihice penibile (teamă, groază, nervozitate, oboseală, efort mintal). Această transpiraţie apare pe frunte, palme şi plante.

Presiunea sub care se elimină sudoarea este de 250 mmHg şi chiar mai mult, ceea ce demonstrează evident caracterul secretor al procesului.

CENTRUL TERMOREGLATOR

Reglarea termică implică un mecanism complex în care sînt interesate foarte variate funcţii ale organismului, ca activitatea somatomotorie, metabolismul, circulaţia sîngelui, secreţia sudorală şi cea endocrină. Coordonarea acestor funcţii în vederea menţinerii homeostaziei termice este asigurată de sistemul nervos.

Centrul nervos al termoreglării este în hipotalamus. O secţiune care îl separă de centrii subiacenţi transformă animalele homeoterme în poikiloterme. Secţiunea executată rostral de hipotalamus nu suprimă sistemul termoreglator.

Încălzirea centrului termolitic a „ochiului termic" din hipotalamus activează termoliza prin vasodilataţie, ADH, transpiraţie, polipnee, complementate de scăderea metabolismului. Răcirea hipotalamusului produce reacţii contrare.

Termoliza este activată de centrul termolitic din hipotalamusul anterior, iar termogeneza de centrul termogenetic din hipotalamusul posterior. Distrugerea centrului t rmolitic afectează adaptarea organismului la căldură, iar a celui termogenetic la frig.

Activarea centrului nervos al termoreglării este reglată pe cale reflexă şi umorală. Încălzirea sîngelui, care depinde de temperatura mediului sau de activitatea organismului, declanşează procesele termolitice, iar răcirea activează mecanismele termogenetice.

Centrii termoreglatori sînt influenţaţi de excitarea termoreceptorilor cutanaţi şi ai organelor interne. Acest mecanism intervine mai prompt. Răspunsul reflex la excitanţii termici survine mai repede decît se produce modificarea temperaturii sîngelui. Mecanismul umoral survine într-o fază mai tardivă, cînd cel reflex este depăşit. Mecanismul umoral, odată încălzirea organismului produsă, este mai important decît cel reflex, care cum s-a arătat poate fi depăşit cum se întîmplă prin răcirea pielii prin transpiraţie.

Centrul nervos termoreglator hipotalamic se află sub influenţa centrilor subcorticali mai tineri. Stimularea corpilor striaţi („prin înţepătura termică") produce hipertermie. El este influenţat şi de impulsurile corticale. Scoarţa cerebrală poate exercita asupra termoreglării o influenţă corectoare sau declanşatoare. Emoţiile puternice pot fi urmate de febră (febră neurogenă).

Termoreglarea în diverse condiţii

În repaus şi la temperatura de confort, schimburile metabolice sînt minime şi mecanismele termoreglării sînt minim solicitate. O scădere a temperaturii sub 18° produce o intensificare a metabolismului şi o scădere a termolizei, prin intervenţia în acest sens a factorului circulator (bradicardie, vasoconstricţie, scădere a masei de sînge circulant). Creşterea temperaturii mediului intensifică termoliza.

Un rol deosebit în acest proces îl are umiditatea aerului. Dacă aerul este uscat, o temperatură de 40°C este mai bine suportată decît o temperatură de 30° dacă aerul este umed. Insolația este mai frecventă cînd umiditatea mediului este crescută. Tot în procesul de termoliză, un rol important îl are mișcarea aerului. Vîntul înnoiește aerul din jurul corpului, ajută termoliza.

Termoreglarea este deficitară într-un organism istovit, care răcește mai ușor. De asemenea, ebrietatea favorizează răcirea organismului, pentru că alcoolul paralizează centrii termoreglatori și produce vasodilatație periferică, care dă o senzație înșelătoare de căldură. Paralizia musculară produce hipotermie. O termogeneză insuficientă se observă și în diabetul grav, mixedem, anemie.

Hipertermia. Hipertermia se produce prin prezența organismului într-un mediu supraîncălzit, printr-o termoliză necorespunzătoare. Prin imersie în apă caldă (37—40°), supraîncălzirea corpului are loc relativ rapid. O încălzire treptată este suportată mai ușor pentru că intră în joc mecanismele termolitice. Supraîncălzirea poate surveni în timpul lucrului în mine calde, la cazanele vapoarelor etc. Prin încălzirea excesivă este mobilizat practic tot sistemul vegetativ endocrin, inclusiv „hormonii de stres“ (fig. 5.34).

Hipertermia începe cu o mărire a frecvenței pulsului, respirației, intensificarea metabolismului, creștere a eliminării de azot, hipodiureză din cauza secreției în exces de ADH. Printr-o încălzire excesivă, după o fază de neliniște, de excitație, urmează una de istovire, cu scăderea reacțiilor vegetative și stare comatoasă, care deseori se însoțește de contracții clonice. Moartea ce poate surveni, se produce prin oprirea cordului sau paralizia respirației.

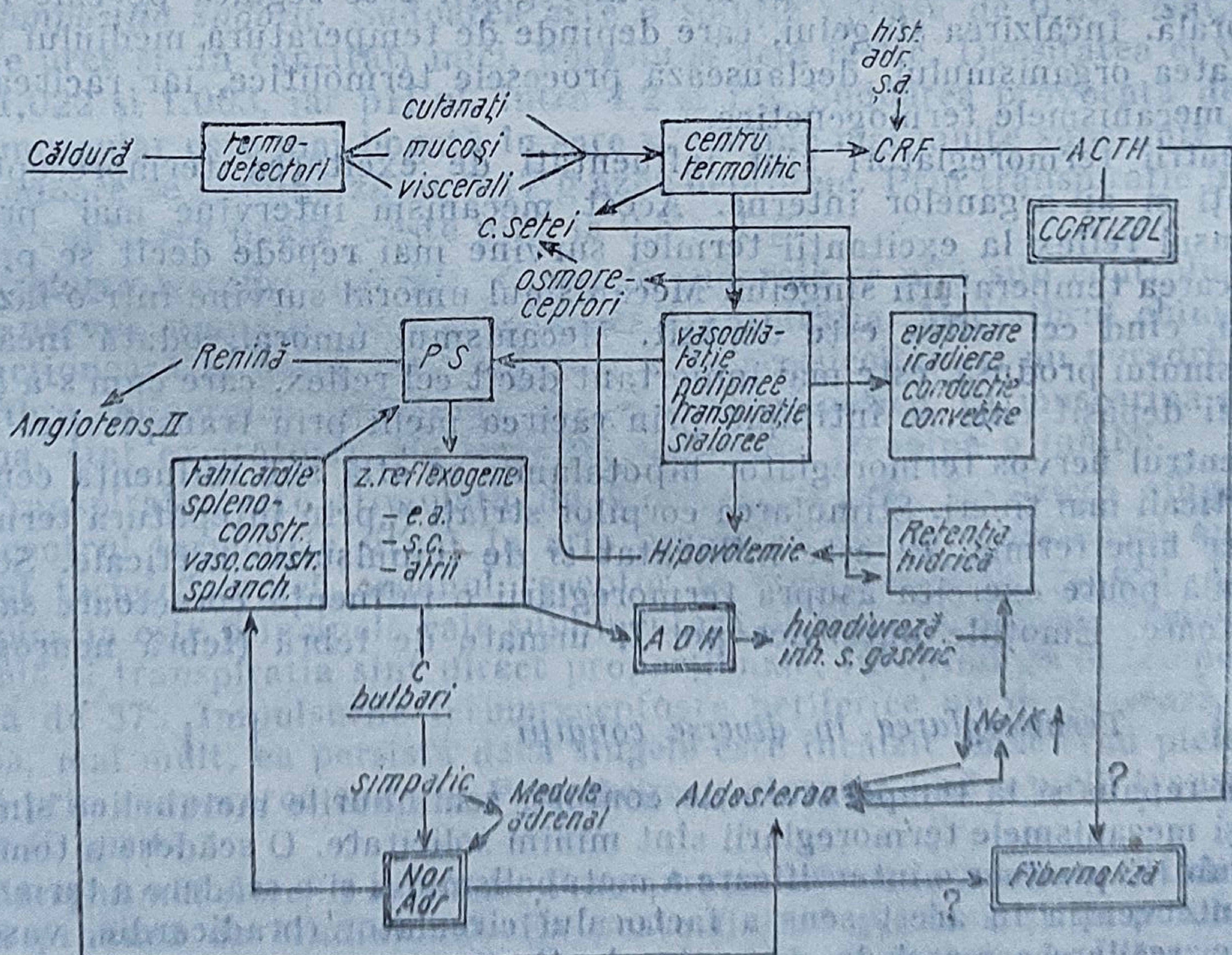


Fig. 5.34 — **Reacții vegetative în „stresul“ hipertermic.**

Insolaţia. O formă particulară de supraîncălzire este insolaţia (lat. = insolatio), care survine prin expunerea corpului, vreme îndelungată, la iradiaţii calorice de obicei la soare. Ca prim simptom apar excitaţie cerebrală, tulburări ale circulaţiei cerebrale şi hipertermie. Se însoţeşte de intensificarea respiraţiei, mărirea frecvenţei pulsului. În cazuri mai uşoare apare doar cefalee, hiperexcitabilitate, nelinişte, slăbire a activităţii cardiace. În cazuri grave poate fi letală. La autopsie se observă sufuziuni hemoragice pe foiţele meningiene şi creier.

Febra. Cea mai frecvent întîlnită tulburare a echilibrului termoreglator este febra. Febra este o reacţie generală a organismului la acţiunea unui agent nociv, în majoritatea cazurilor infecţios. Prin contactul leucocitelor cu agentul patogen se sintetizează o proteină cu greutate moleculară mică, pirogenul sau *interleukina 1*. Efectul ei pirogen are loc prin intermediul unor *prostaglandine* (PG). Medicamentele antipiretice, ca aspirina sau altele, acţionează inhibînd sinteza de PG.

Răspunsul febril la rîndul lui este însoţit de activarea reacţiilor imune nespecifice, ca creşterea mobilităţii leucocitelor, stimularea formării de interferon (substanţe cu efect antiviral, antibacterian şi antitumoral), activarea limfocitelor T ş.a. Şi interferonul poate fi pirogen, via interleukina I.

Febra este benefică pînă la o limită contra infecţiilor (Kluger, 1986). Ridicarea temperaturii se produce prin acţiunea interleukinei 1 asupra centrului termoreglator. Termoliza devine deficitară. Febra se instalează prin vasoconstricţie periferică. Căldura este reţinută în organism. Răcirea suprafeţei cutanate provoacă frison, iar acesta la rîndul lui creşte temperatura. În timpul febrei se stabileşte un nou echilibru termic. Homeostatul termoreglator se plasează la un nivel mai ridicat. Sugarii fac febră mai uşor, din cauza labilităţii mecanismelor vegetative, inclusiv termoreglatorii.

Febra mai poate fi provocată de acţiunea diverselor substanţe de dezagregare a proteinelor (produse de necroză tisulară, ca în infarct, fracturi osoase, hemoliză, în urma absorbţiei unor produse proteice toxice). Febra poate fi produsă şi prin injecţii de soluţii hipertonice cu NaCl (febra de sare), probabil prin distrucţii tisulare ; prin acţiunea unor substanţe simpatotrope, ca adrenalina, cocaina, nicotina, cafeina, α-dinitrofenolul etc. Febra neurogenă se produce în urma unor agresiuni cerebrale prin înţepături experimentale în hipotalamus sau excitaţii ale centrului termic, prin emoţii puternice (termenul de febră neurogenă subliniază faptul că agresiunea primară se exercită asupra centrilor nervoşi).

Rezultă că hipertermie înseamnă o creştere a temperaturii corpului prin încălzire datorită mediului cald sau efortului fizic, termostatul hipotalamic tinzînd să readucă temperatura la valori normale, iar febră înseamnă o încălzire a organismului prin stabilirea termostatului hipotalamic la un nivel de temperatură mai ridicată, reacţiile termolitice fiind limitate. Acestea intervin după înlăturarea agentului termogen. În anumite circumstanţe febra contribuie la apărarea nespecifică a organismului.

6. EXCREȚIA RENALĂ

Excreția este procesul de eliminare a substanțelor neutilizate de organism. Organul principal de excreție este rinichiul. Prin rinichi se elimină în mediul extern urina, care conține substanțe din plasmă, deșeuri ale metabolismului intermediar sau substanțe a căror concentrație plasmatică este menținută pe această cale constantă. Rinichiul are rol în homeostazia volemică, electrolitică, osmotică și acido-bazică, ultima rezultînd din oscilațiile pH-ului urinar între 4,5 și 8.

Există și alte organe de excreție, ca plămînul, prin care se elimină CO_2, alcoolul și alte substanțe volatile (din ceapă sau usturoi, acetona rezultată din metabolismul lipidic). Prin piele se elimină, prin sudoare, ureea, pînă la 1 g în 24 ore prin transpirație abundentă, acid uric, lactic și alte substanțe. Un rol asemănător îl are și intestinul. Cel mai important organ de excreție rămîne însă rinichiul, a cărui lipsă nu poate fi substituită.

Din cauza reactivității prompte și a mecanismelor exacte care intervin în reglarea homeostatică rinichiul a fost denumit de către Volhard *viscer elegantissimus*.

În afară de funcția de excreție rinichiul are și una endocrină, secretînd substanțe hormonale speciale ca renina, eritropoetina, prostaglandine sau 1-25-dihidroxicolecalciferol (1-25-$(OH)_2D_3$), rezultat din vitamina D_3, ce intervine în absorbția calciului.

STRUCTURA RINICHIULUI

Cei doi rinichi sînt situați retroperitoneal. Au forma unei boabe de fasole. Greutatea lor este de 300 g. Se află în lojile renale, înconjurați de un țesut adipos, care le conferă protecție mecanică. Acest țesut adipos conține grăsime brună, calorigenă. Rinichii sînt înconjurați de o capsulă fibroasă de colagen, pe care lunecă. Spațiul cuprins între acesta și rinichi poate fi sediul unor procese inflamatoare, în urma cărora se pot produce aderențe. Hilul renal situat în porțiunea convexă a rinichiului, este format din vase (artera și vena renală), ureter, nervi și vase limfatice. Rinichiul are o bogată vascularizație limfatică. Urina formată în rinichi ajunge în calice, în calicele minore care confluează în calicele majore (2—5) și apoi în pelvisul renal (bazinet) (fig. 6.1). De aici ajunge prin uretere în vezica urinară și eliminată prin uretră (fig. 6.2).

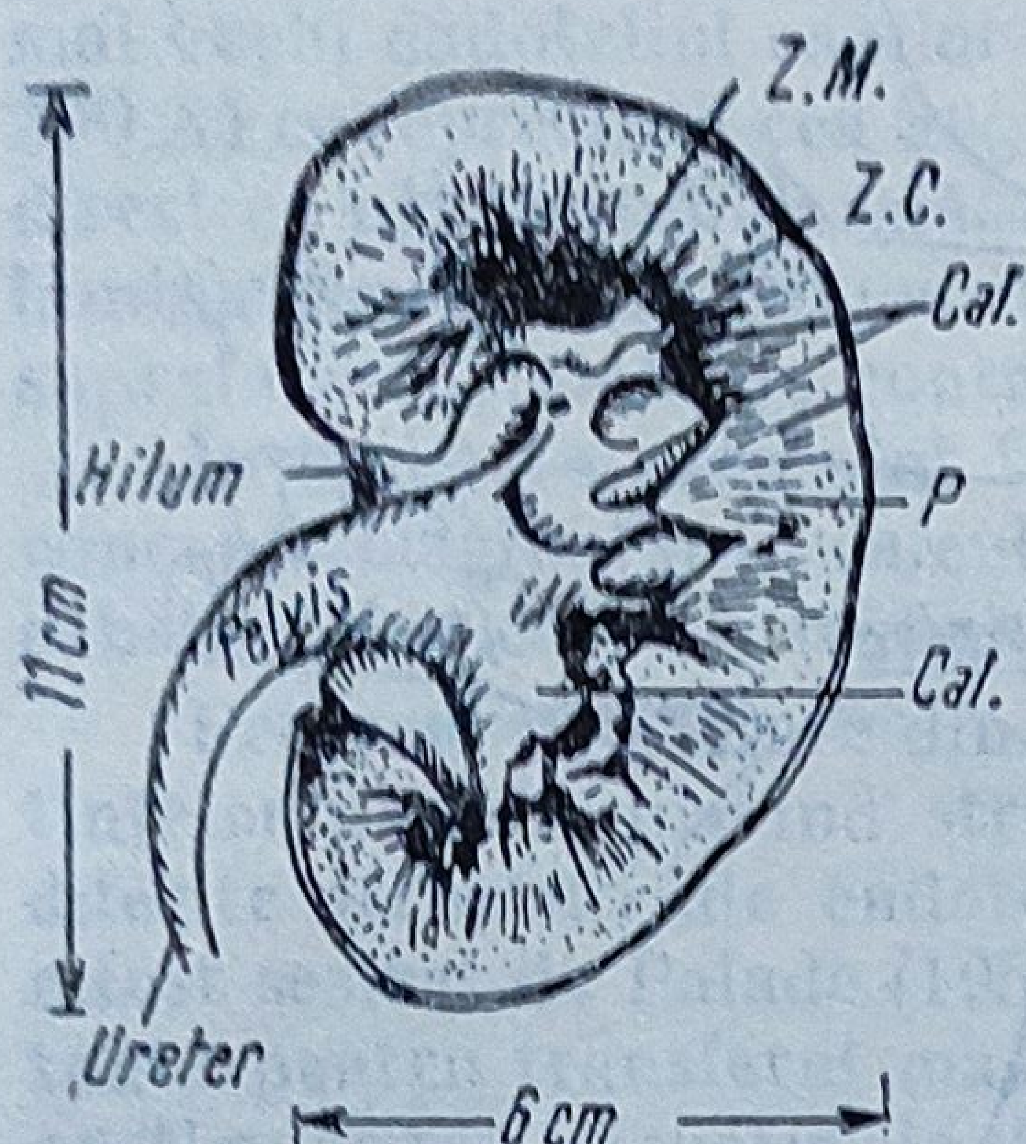


Fig. 6.1 — Rinichi uman văzut pe secțiune (după Starling și Evans) Z.M. — zonă medulară ; Z.C. — zonă corticală ; Cal. — calice ; P — piramidă Malpighi.

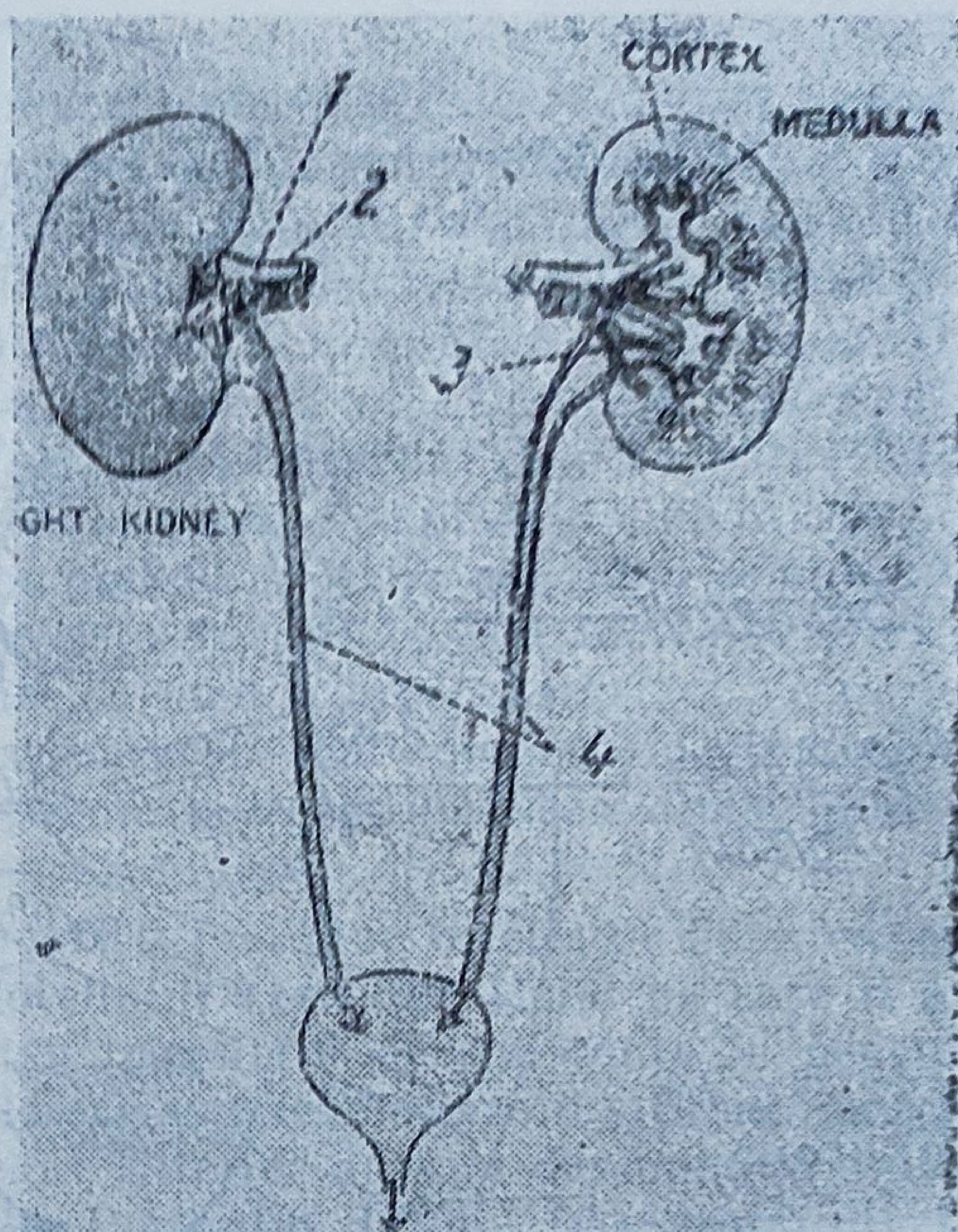


Fig. 6.2 — Sistemul urinar. 1 — venă renală ; 2 — arteră renală ; 3 — calice ; 4 — uretere (Guyton, 1981).

Rinichiul este format dintr-o zonă corticală și una medulară. Cea corticală se împarte într-o zonă externă (*cortex corticis*) și una internă. Zona corticală este împărțită în lobuli. Zona medulară este formată dintr-o parte externă și una internă, cea internă formează piramidele Malpighi (10—15 pentru fiecare rinichi), sau lobii renali. Zona medulară se insinuează prin piramidele Ferrein în zona corticală, iar aceasta din urmă se extinde sub forma cordoanelor Bertin printre piramidele Malpighi. Zona corticală conține corpusculi renali și tubii contorți (proximal și distal) ai nefronului. Porțiunea dreaptă a tubului urinifer (ansa Henle), ductele colectoare și canalele colectoare Bellini, sînt situate în piramidele Malpighi, alături de vase, din care cauză acestea au un aspect striat, convergent spre papile, ce reprezintă vîrful piramidei. Aceasta prezintă o arie ciuruită (10—12 pori) prin care urina se varsă în calice. Piramidele Ferrein au de asemenea un aspect striat, deoarece conțin aceste formațiuni renale liniare (ansa Henle etc.) (fig. 6.3).

Nefronul. Unitatea morfo-funcțională a rinichiului este nefronul (fig. 6.4). În fiecare rinichi există un milion de nefroni (două milioane de nefroni în total). Lungimea unui nefron este de aproximativ 40 mm.

Dacă toți nefronii dintr-un organism ar fi puși cap la cap, ar forma un tub lung de 70—100 km.

Nefronul realizează o suprafață de cîteva ori mai mare decît cea corporală.

Nefronul este format dintr-o extremitate dilatată, oarbă, capsula Bowman, ce formează camera de filtrare, mărginită de un epiteliu foarte subțire, a cărui

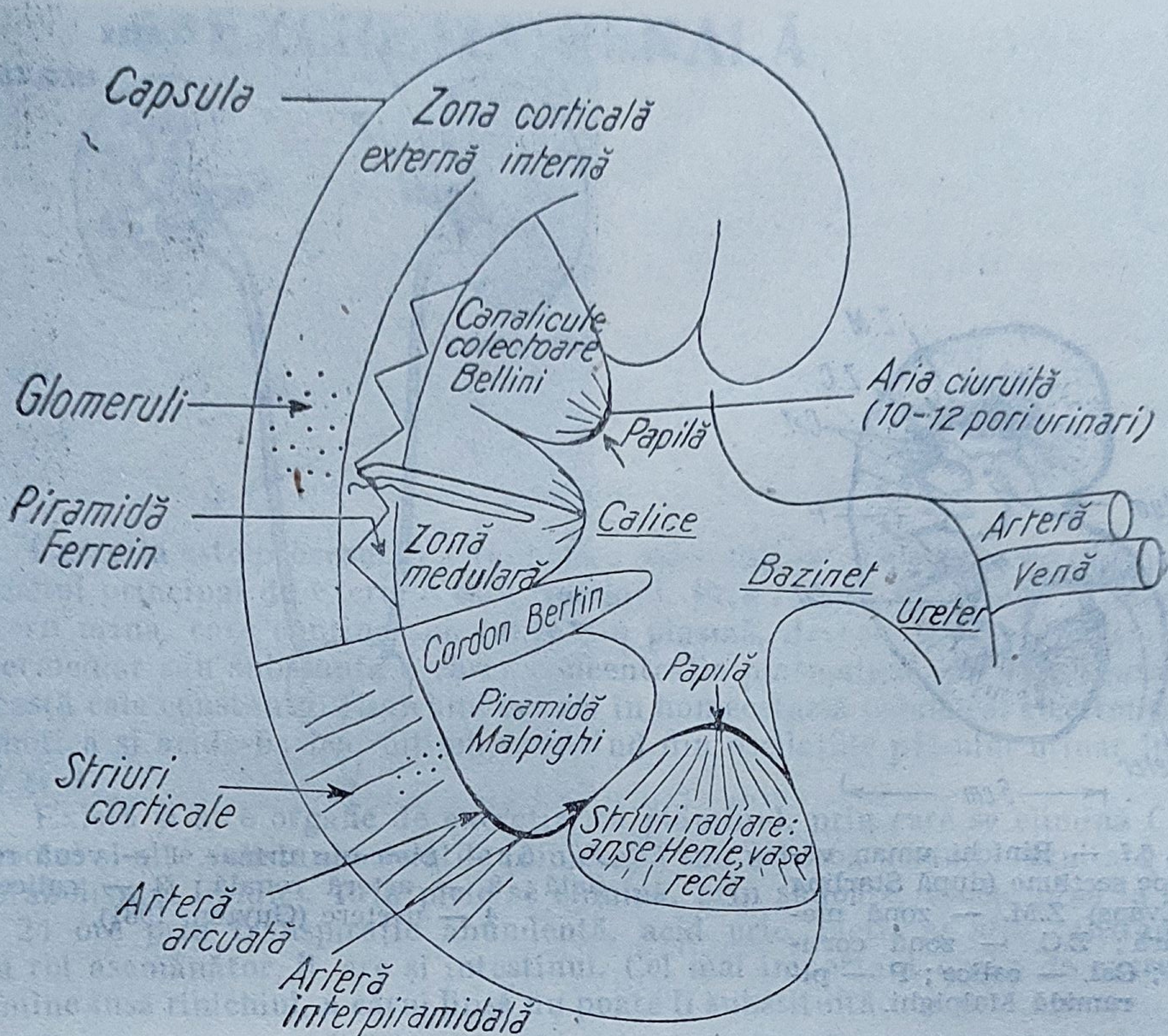


Fig. 6.3 — Structura rinichiului.

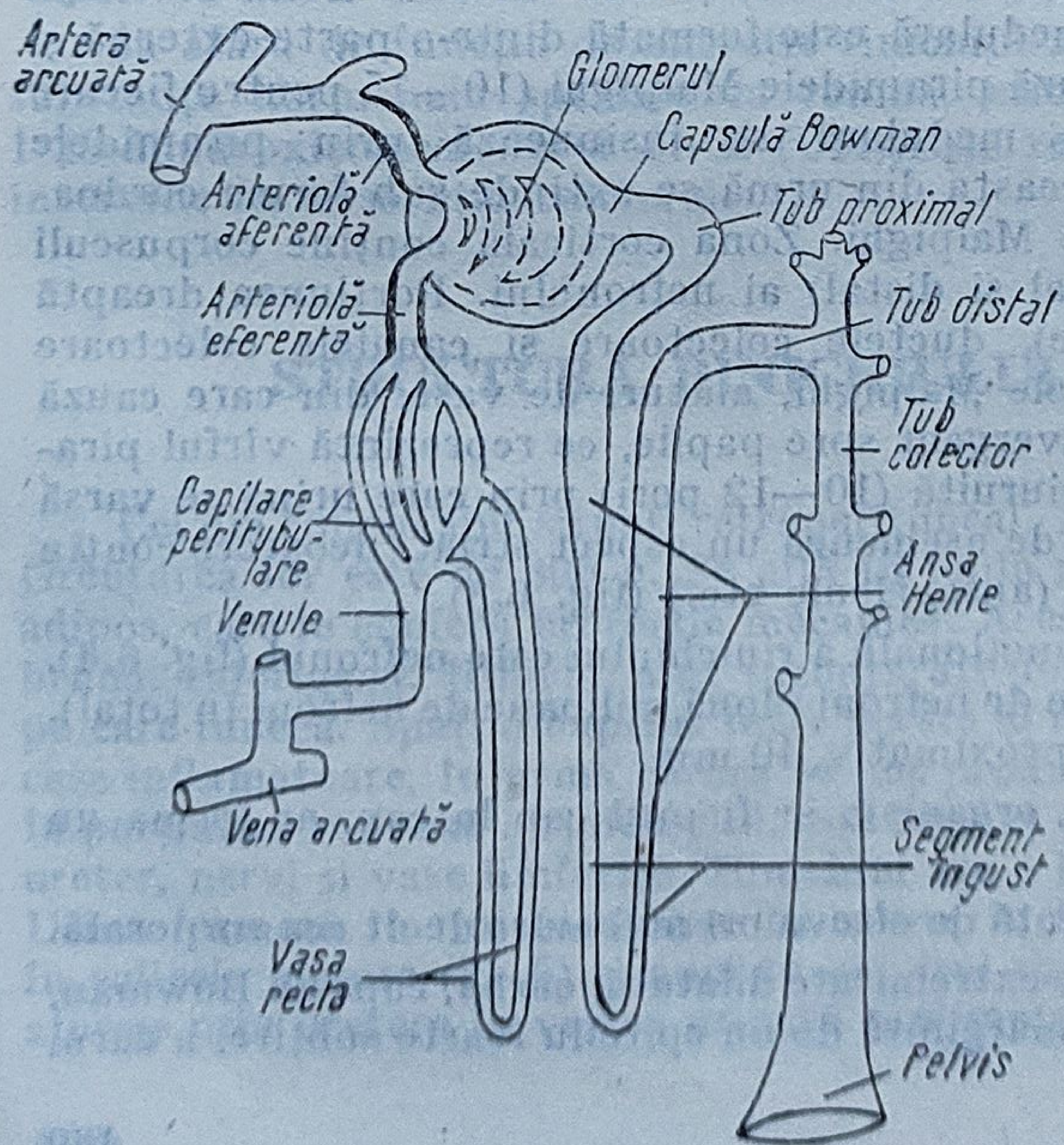


Fig. 6.4 — Schema funcțională a nefronului.

foiță viscerală înglobează ghemul de capilare denumit glomerul (200 μ). Capsula Bowman împreună cu glomerulul formează corpusculul Malpighi (fig. 6.5).

Între sînge și filtratul glomerular se interpun trei formațiuni funcționale, endoteliul capilar, o membrană bazală și porțiunea viscerală a epiteliului capsulei Bowman (fig. 6.6). Acestea funcționează împreună ca o sită, denumită membrana filtrantă, cu o suprafață totală de 1,5 m^2. Conform unei teorii mai vechi endoteliul capilar este fenestrat, fiind întrerupt de pori mari (100—200 Å) ce reprezintă cca 5% din suprafața lui, prin care plasma vine în contact direct cu membrana bazală. Suprafața cu pori a endoteliului capilar se numește lamina fenestrată. Dimensiunea porilor este variată, astfel încît pot oferi o suprafață reglabilă de contact a plasmei cu membrana bazală.

În realitate porii sînt formațiuni structurale mai complexe decît au fost concepți original prin calcule privind permeabilitatea pe baza dimensiunilor substanțelor care îi străbat.

Procesul de filtrare din glomerul poate fi mai bine înțeles pe baza cunoștințelor actuale privind structura endoteliului vascular. Rolul pe care îl au diferite structuri ale endoteliului pentru transferul de substanțe în general a fost sesizat de Palade (1953), care a descris veziculele care îl străbat, importante pentru transferul macromoleculelor. Ulterior au fost descoperite și alte particularități structurale și funcționale. Porii sînt de fapt formațiuni diversificate, vezicule care confluează formînd canale care leagă cele două suprafețe ale endoteliului, sau, în anumite teritorii, joncțiuni intercelulare sau capilare fenestrate.

Filtrarea glomerulară are loc în primul rînd prin fenestrele endoteliului capilar, abundente, ce sînt porii principali de la acest nivel. Acestea sînt aici largi și lipsite de diafragmul ce le acoperă în alte țesuturi. Ele au sarcini nega-

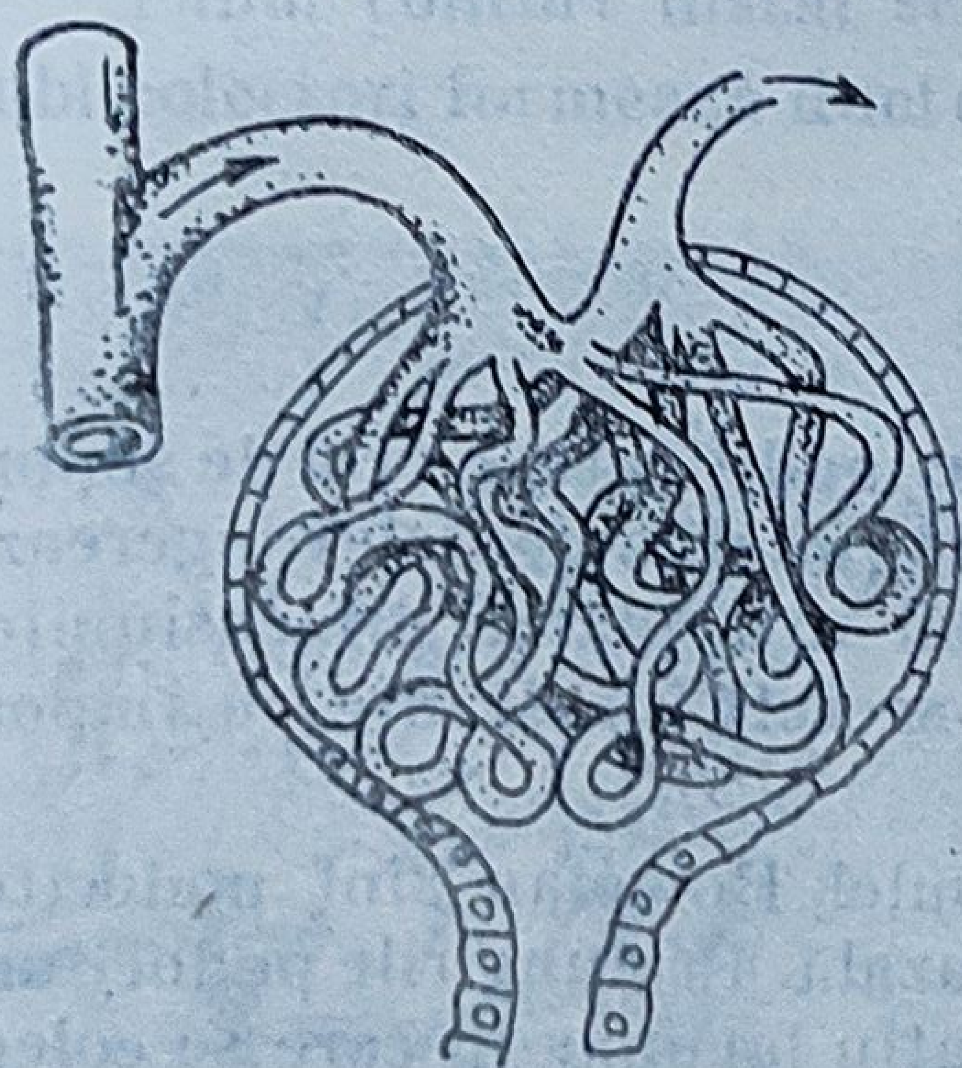


Fig. 6.5 — Corpusculul Malpighi (după Starling și Evans).



Fig. 6.6 — Membrana filtrantă. Endoteliu capilar (CAP — lumen capilar) de rinichi de șobolan, cu fenestrații (f) care constituie locul de filtrare hidro-electrolitică, cu membrană bazală (B) și epiteliul podocitar al capsulei Bowman (EP).

tive pe suprafaţa luminală, ceea ce favorizează transferul de apă şi substanţe dizolvate. Proteinele sînt în general transportate prin vezicule. Ele se află însă în cantitate mică în filtrat corespunzător cu importanţa mai mică a veziculelor. Într-o măsură limitată transportul apei şi electroliţilor poate avea loc şi prin canalele formate de contopirea veziculelor, ca şi, poate, prin joncţiunile intercelulare. O conductibilitate hidraulică (de cca 10% din total, cum s-a apreciat în general) o are şi membrana bazală.

Membrana bazală este o contopire între membrana bazală a endoteliului capilar şi a celei epiteliale viscerale a capsulei Bowman. Este formată dintr-o porţiune mijlocie densă, *lamina densa*, cu o grosime de 1 000—3 000 Å cuprinsă între două straturi, unul endotelial şi altul epitelial (capsular), denumite corespunzător *lamina rara* externă şi internă (fig. 6.7). În hilul vascular al glomerului se află un ţesut de susţinere de origine mezoblastică denumit *lacis*. Acesta se insinuează în spaţiul subendotelial. Această continuare a *lacis*-ului formează *mezangiul*, o substanţă amorfă, corespunzătoare cu pericitele.

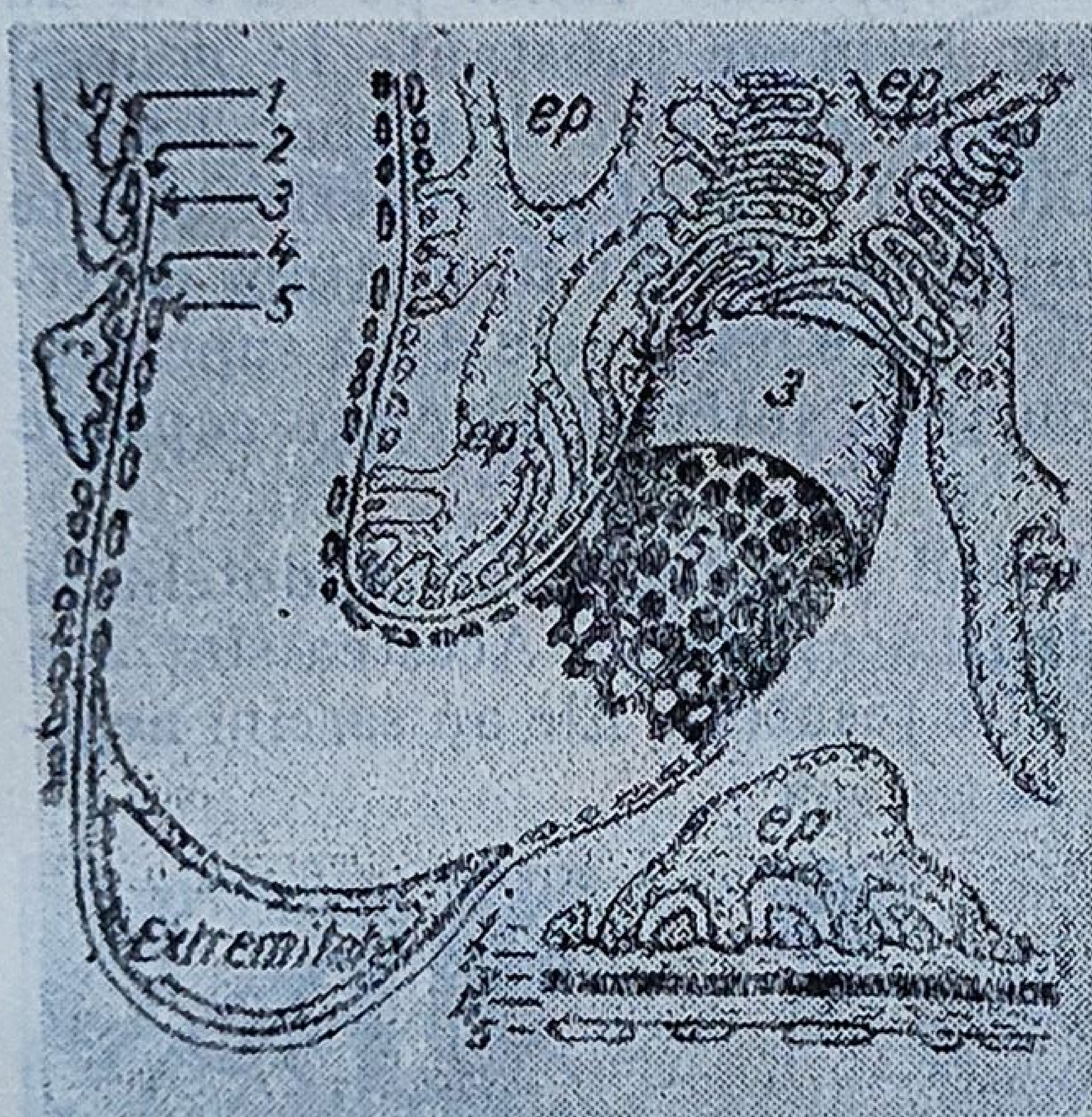


Fig. 6.7 — Reprezentarea schematică a structurii capilarului glomerular. 1 — podocite ; 2 şi 4 — lamina rară internă şi externă ; 3 — lamina densa ; 5 — endoteliu capilar.

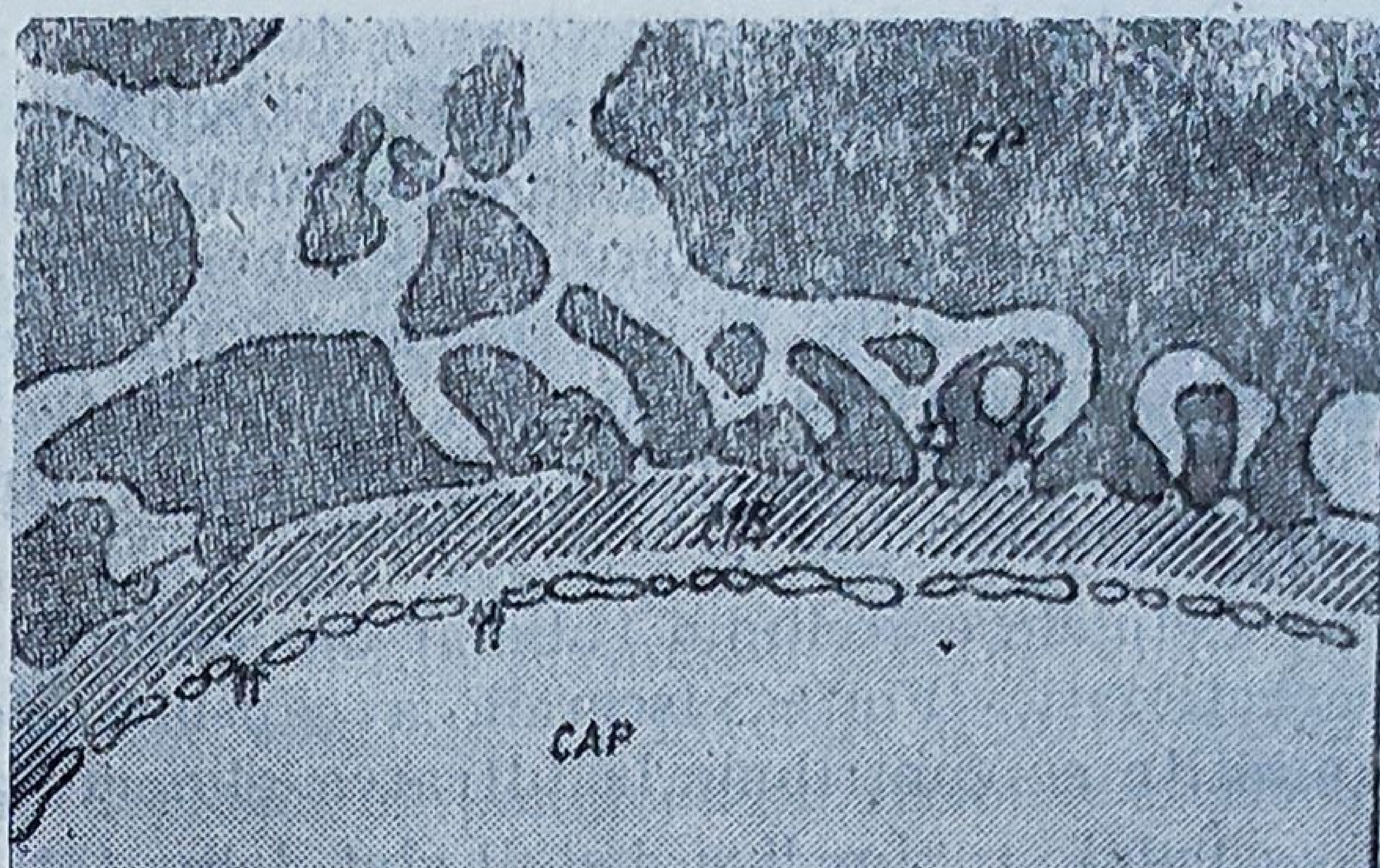
Se presupune că reprezintă celule mioepiteliale modificate, cu rol de suport dar şi fagocitar. Prezenţa unor elemente contractile (miofilamentele) sugerează o capacitate de contracţie care ar putea interveni în reglarea dimensiunilor porilor şi deci a filtrării glomerulare. Mezangiul secretă substanţe cu importanţă în vasomotricitatea celulară.

Celulele epiteliale ale foiţei viscerale a capsulei Bowman sînt podocite, celule cu prelungiri care se fixează pe membrana bazală. Prelungirile podocitare creează între podocite şi membrana bazală un spaţiu lacunar în care se colectează iniţial filtratul glomerular (fig. 6.8).

Arteriola eferentă formată din confluarea capilarelor glomerulare are un diametru mai mic decît cea aferentă, deoarece volumul plasmatic este redus prin trecerea plasmei în urina filtrată.

Capsula Bowman se continuă cu tubul proximal (TP) cu o lungime de cca 15 mm format dintr-o porţiune contortă, *pars convoluta*, şi una dreaptă, *pars recta*, care este totodată şi prima porţiune din ansa Henle. Aceasta din urmă are o formă de U, cu o porţiune descendentă şi o porţiune ascendentă,

Fig. 6.8 — Schema peretelui capilarelor glomerulare văzute la microscopul electronic (x 38 000). Ep — celulă epitelială ; PED — podocite ; MB — membrană bazală ; CAP — lumen capilar ; săgeți-fenestre (după Hamburger și Grünfeld, 1973).



cu o lungime totală de aproximativ 15—20 mm. Ansa Henle este formată dintr-o porțiune mai largă, ce face parte din tubul proximal, care se continuă cu o porțiune îngustă descendentă și alta ascendentă. Aceasta din urmă se continuă cu o porțiune largă. Ansa Henle se continuă cu tubul contort distal (TD), lung de 5 mm. TD începe cu vecinătatea arteriolei aferente și eferente. Epiteliul TD se contopește cu endoteliul arteriolei aferente. Celulele tubulare se transformă și formează *macula densa*, ce constă din celule epiteliale modificate care și-au pierdut membrana bazală, ajungînd în contact intim cu endoteliul arteriolei. La rîndul lor celulele de musculatură netedă a arteriolei aferente sînt transformate în celule miosecretorii cu granulațiuni fine, care secretă renină. Celulele musculare astfel transformate în celule secretorii se numesc celulele juxtaglomerulare și împreună cu *macula densa* formează aparatul juxtaglomerular.

Tubul contort distal se continuă cu tubul colector (fig. 6.9). Mai mulți tubi colectori formează ductul papilar, care se deschide în calice (vezi fig. 6.3).

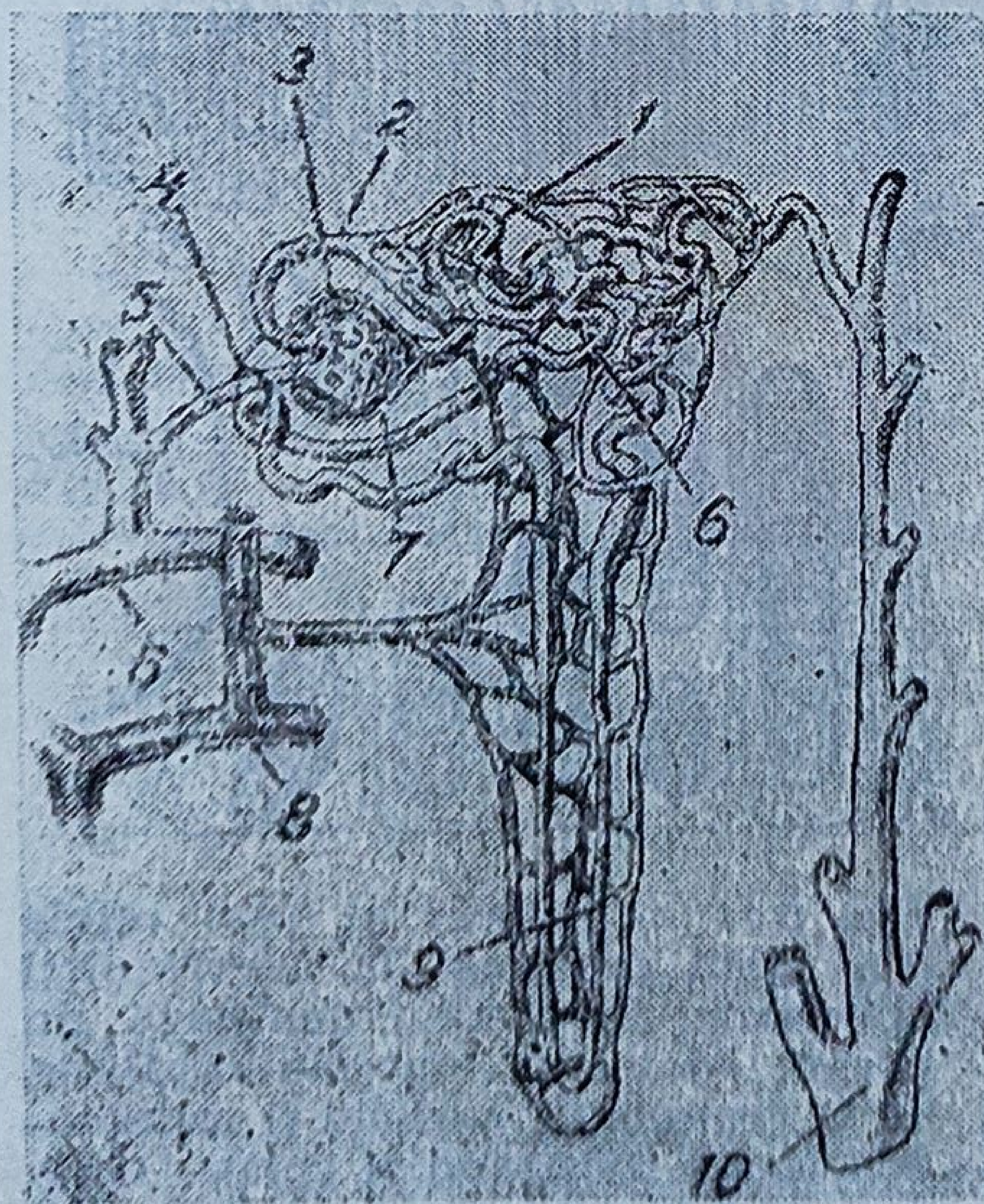


Fig. 6.9 — Elemente ale nefronului : tub proximal (1), arteriolă aferentă, glomerul (3), aparat juxtaglomerular (4), arteriolă eferentă (5), arteră arcuată (6), capsulă Bowman (7), venă arcuată (8), ramura descendentă a ansei Henle (9), tub colector (10).

Există două tipuri extreme de nefroni: cu glomeruli spre suprafaţa cortexului renal, care au o ansă Henle scurtă ce nu pătrunde în zona medulară externă, şi nefroni cu glomeruli juxtamedulari (15% din totalul nefronilor) (fig. 6.10), situaţi în apropierea zonei medulare, care prezintă o ansă lungă care coboară adînc în porţiunea apicală a piramidei Malpighi, fapt deosebit de important pentru schimbul hidro-electrolitic şi a transferului în contracurent al sodiului. Între aceste două tipuri de glomeruli există forme intermediare.

Celulele epiteliului tubular din diferite porţiuni ale nefronului au aspect caracteristic. Foiţa viscerală a capsulei Bowman prezintă particularităţile amintite ce contribuie la filtrarea glomerulară.

Tubii proximali şi distali sînt delimitaţi de un epiteliu cilindric. Marginea lor apicală, în contact cu lumenul tubular, prezintă o margine „în perie", formată din prezenţa unor microvilozităţi (fig. 6.11), asemănătoare cu cele din celulele epiteliale cilindrice ale intestinului subţire şi ale ductului striat al glandelor salivare.

Porţiunea bazală are aspect striat conferit de mitocondrii organizate liniar, care demonstrează prezenţa la acest nivel a unui proces de transfer activ, cu cheltuială de energie. În epiteliul tubilor distali aceste particularităţi

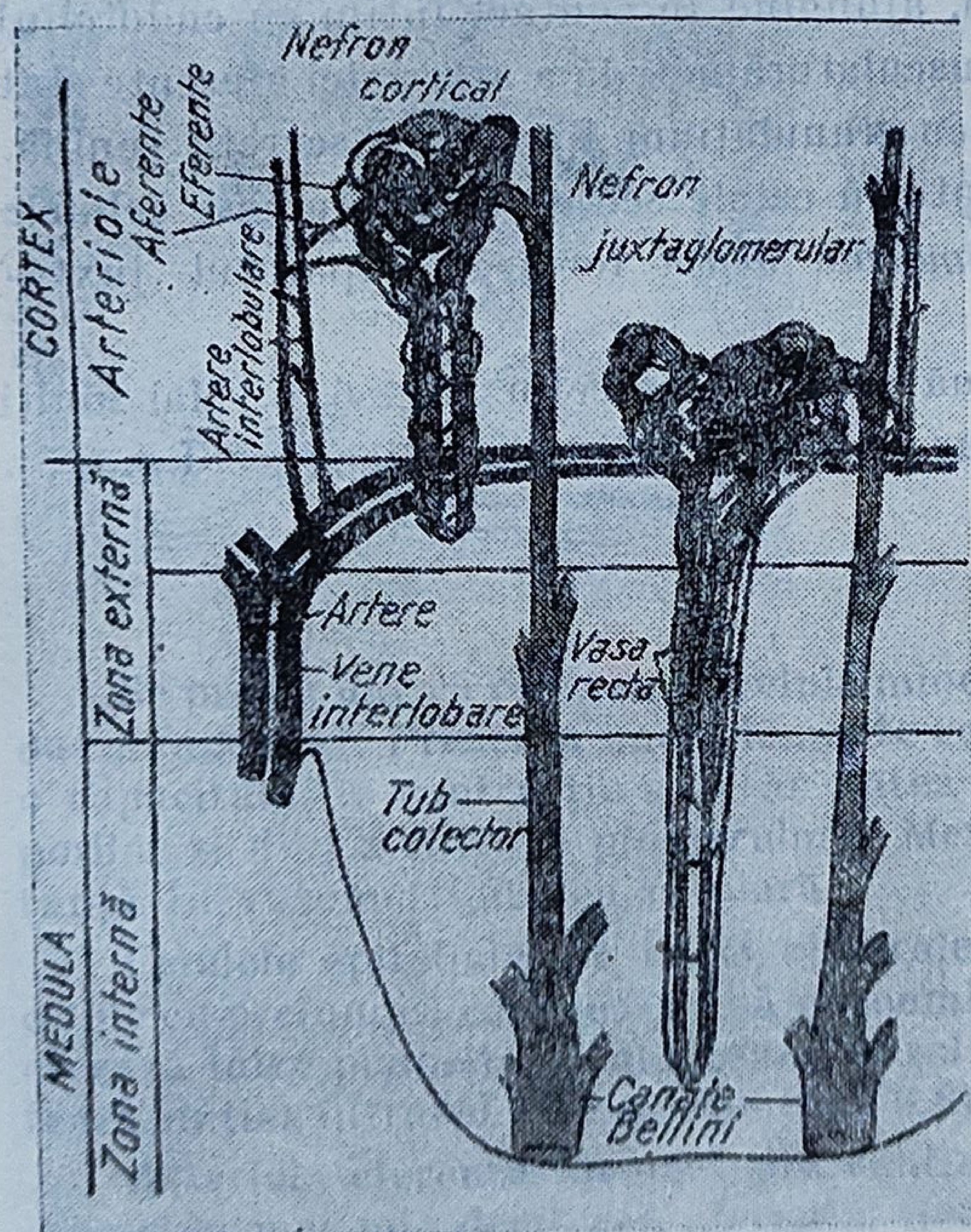


Fig. 6.10 — Rinichi de şobolan. Două tipuri de nefron (cu vascularizaţia lor), cu ansa Henle scurtă (cortical) şi lungă (juxtaglomerural). Majoritatea nefronilor prezintă forme intermediare (Pitts, 1976, simplificat).

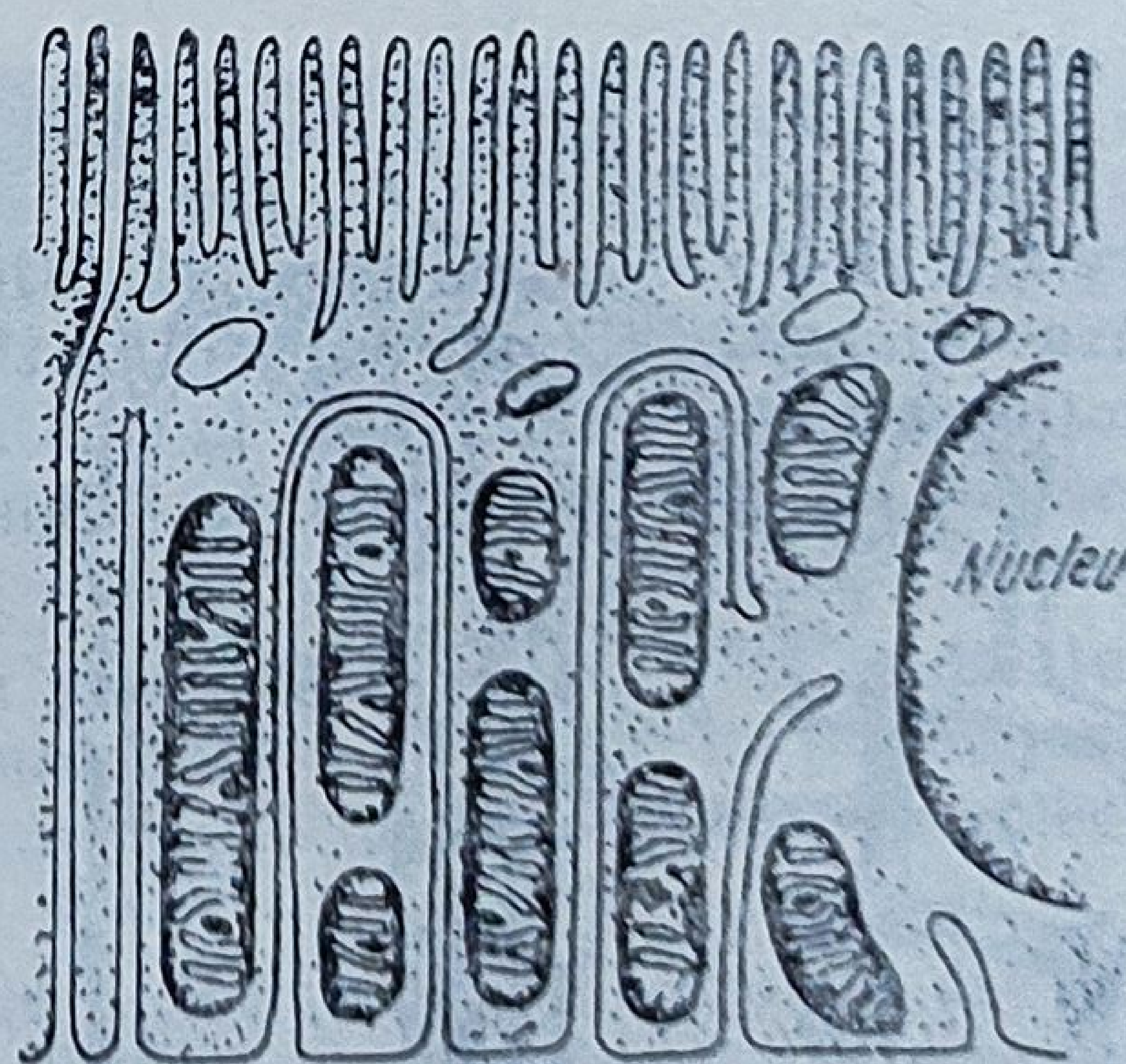


Fig. 6.11 — Aspect al unei celule din tubul proximal la microscopul electronic. Se disting marginea „în perie", datorită microvilozităţilor, ca şi granulaţii, vacuole şi mitocondrii (după Sjöstrand şi colab., 1954).

sînt mai estompate. Porţiunea îngustă a ansei Henle este formată din epiteliul turtit (fig. 6.12).

Vascularizaţie. Rinichii primesc sînge prin arterele renale, cîte una de fiecare rinichi. Artera renală este scurtă. Între originea ei aortică şi capilarizarea la nivelul glomerulului renal este o distanţă mică. În felul acesta presiunea arterială nu scade mult. Presiunea sanguină la nivelul capilarelor glomerulare este astfel net superioară celei din alte ţesuturi. Presiunea hidrostatică scade pe măsura apropierii de vene (fig. 6.13). Ramurile arterei renale formează arterele interpiramidale care se continuă cu arterele arcuate, situate între cortex şi zona medulară. Din ele pleacă perpendicular arteriolele aferente, care se ramifică în 6—8 capilare glomerulare neanastomozate, care formează glomerulul. Capilarele confluează în arteriolele eferente. Acestea se capilarizează din nou în dreptul tubului proximal şi distal.

Capilarele peritubulare formează un sistem port, cu sînge arterial, în care presiunea hidrostatică este mică iar cea coloid-osmotică este mare, datorită concentrării proteinelor în capilare la nivel distal, circumstanţă care favorizează transferul în sînge al substanţelor din tubii proximali şi distali. Sîngele este preluat de venele arcuate şi interpiramidale şi apoi de venele renale. Acelaşi sînge serveşte şi pentru formarea urinei şi pentru oxigenarea şi nutriţia ţesutului renal. Din arteriolele eferente ale nefronului juxtaglomerular se mai desprind anse capilare lungi şi drepte cu un traseu paralel cu ansa Henle şi tubii colectori, *vasa recta*, în care se angajează 2—5% din sîngele din capilarele peritubulare. Există şi *vasa recta* cu origine în arterele arcuate. Sistemul venos renal, are un traseu ce în general este paralel cu sistemul arterial.

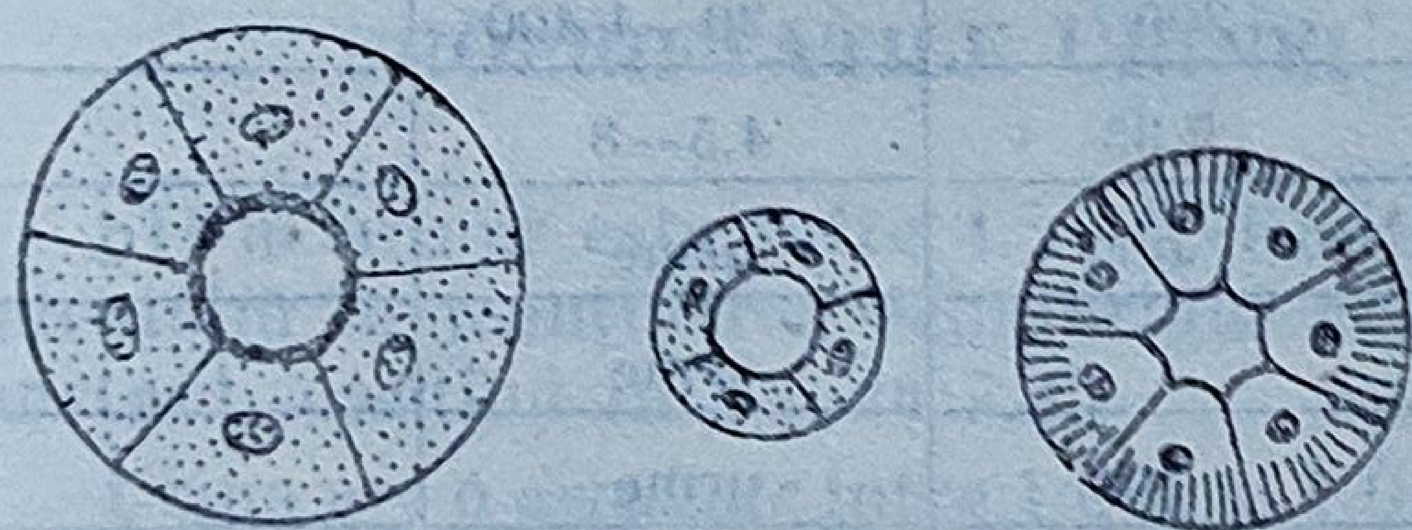


Fig. 6.12 — Celulele epiteliale din diferite segmente ale nefronului (Guyton).

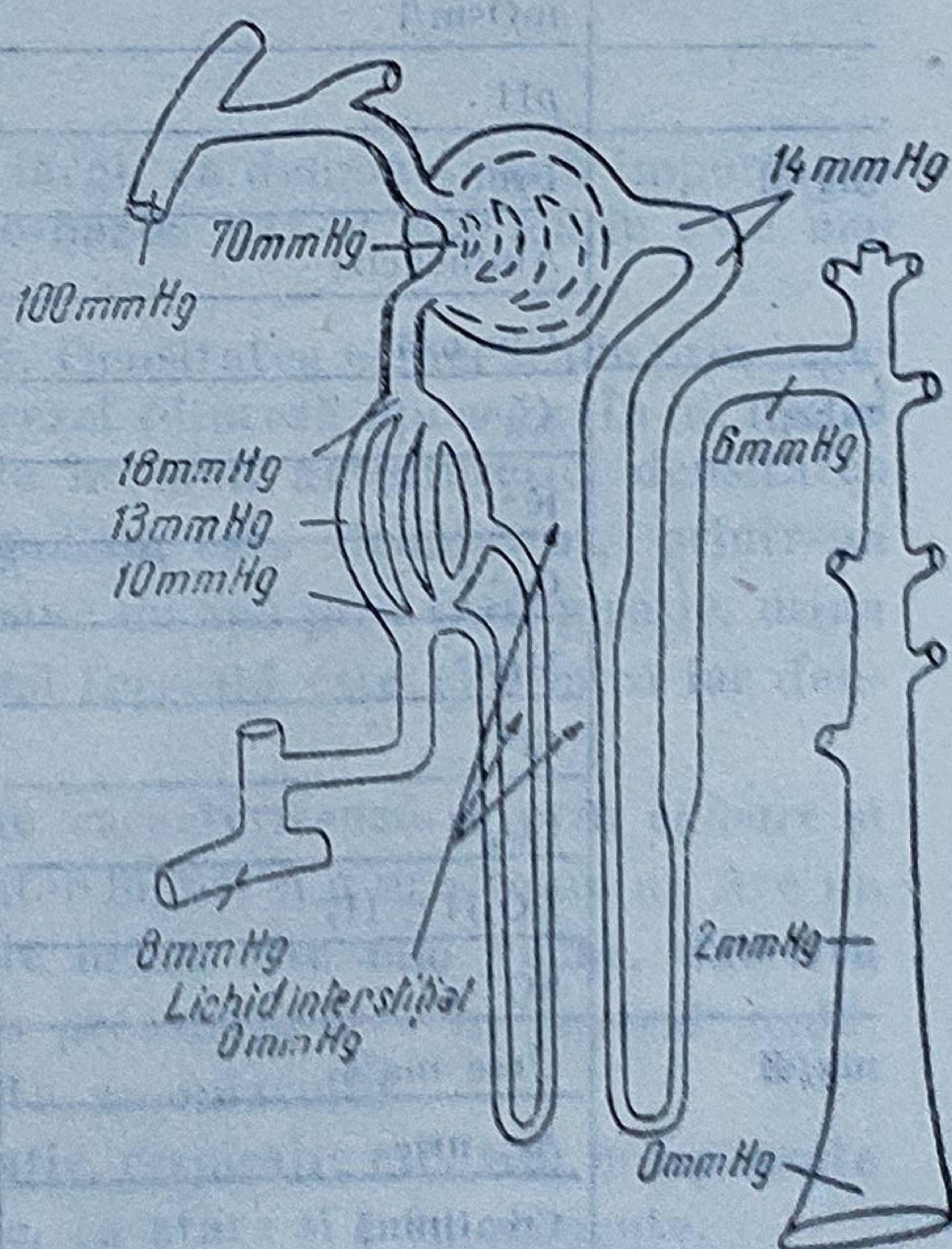


Fig. 6.13 — Presiunea hidrostatică în diferite segmente ale nefronului (Guyton).

La broască vascularizația capilară a glomerulului și a tubilor uriniferi este separată, fapt care a servit pentru studiul proceselor de reabsorbție și secreție de la acest nivel.

Inervație. Rinichiul posedă inervație simpatică ce provine din segmentele medulare T_4—L_4 prin ganglionii mezenterici, unde are loc sinapsa cu cel de al doilea neuron periferic. Inervația parasimpatică nu este clarificată. Simpaticul produce vasoconstricție la nivelul vasului aferent și eferent. Influențează deci presiunea sîngelui din capilare. Este una din căile prin care sistemul nervos reglementează presiunea din capilarele glomerulare și cantitatea de filtrat glomerular.

COMPOZIȚIA URINEI COMPARATIV CU PLASMA

Intervenția rinichiului în eliminarea componenților plasmatici rezultă din compararea compoziției urinei cu plasma (tabelul nr. XXV). Între compoziția plasmei și a urinei există deosebiri importante. Plasma sanguină conține 90% apă iar urina 95. Din urină lipsesc substanțe importante pentru nutriție, ca glucoza și proteinele plasmatice. Aminoacizii se găsesc în cantitate mică.

Tabelul XXV

Componenți ai plasmei și urinei

	Apă	*Plasmă 90%*	*Urină 95%*	*U/P*
	Dens.	1 060—1 054	1 005—1 035	
	mOsm/l	300	30—1 400	
	*p*H	7,35	4,5—8	
mg/dl	Prot.	7 000	urme	
	Aminoacizi		urme	
	Glucoză	100	urme	
mEq/l	Na^+	142	128	0.9
	K^+	5	60	12
	Ca^{++}	4	4,8	1,2
	Mg^{++}	3	15	5
	Cl^-	103	134	1,3
	CO_3H^-	28	14	0,5
	$PO_4H^=$, H_2^-	2	50	25
	$SO^=$	0,7	33	47
mg/dl	Uree mg%	28	1 820	75
	Ac. uric	3	42	14
	Creatinină	1,1	196	140

Glucoza apare în urină în cantitate decelabilă cu metoda de rutină doar cînd concentrația ei plasmatică depășește valorile normale. Este astfel o substanță cu prag de eliminare, care este ridicat. O altă categorie de substanțe sînt eliminate prin urină în funcție de concentrația lor plasmatică. Aceste substanțe ce îndeplinesc roluri diferite sînt electroliți, cationi (Na^+, K^+, Ca^{++}, Mg^{++}) și anioni (Cl^-, CO_3H^-, PO_4H^-). Dintre acestea Pi (fosfatul inorganic) este o substanță cu prag de eliminare, deoarece nu apare în urină cînd concentrația lui plasmatică este sub o anumită limită. CO_3H^- nu există în urina finală decît dacă concentrația lui plasmatică este excesivă, nu pentru că are un prag ridicat de eliminare, ci pentru că se descompune în tubii uriniferi în CO_2 și H_2O.

Deșeurile metabolice (ureea, acidul uric, creatinina ș.a.) sînt în urină în concentrație mult mai mare decît în plasmă, fiind eliminate nu numai ca substanțe inutile dar și toxice. Creatinina din tubii uriniferi se elimină integral, deoarece nu se reabsoarbe. Ea se și secretă. Este o substanță fără prag de eliminare.

În urină se mai găsesc și alți produși de metabolism intermediar, ca și vitamine, oligoelemente, fiecare cu aspecte particulare de excreție. Unele din ele, ca vitaminele, sînt reținute în organism. Ele sînt eliminate cînd concentrația plasmatică este excesivă, ca vitamina C.

Urina are o presiune osmotică în general mai mare decît a plasmei (300 mOsm/l), putînd varia între 30—1 400 mOsm/l. Variațiile mari ale presiunii osmotice ale urinei se explică prin concentrația electrolitică care se modifică foarte mult. Deosebirea dintre presiunile coloid-osmotice influențează puțin presiunea osmotică pentru că structura lor macromoleculară dezvoltă o presiune coloid-osmotică mică. Urina nu conține proteine.

PROPRIETĂȚILE URINEI

pH-ul urinar este între 4,5—8, limite largi, ce demonstrează importanța rinichiului în menținerea echilibrului acido-bazic. pH-ul plasmatic este mai constant, oscilînd în jur de 7,35.

Urina are o *densitate* între 1 005 și 1 035. Densitatea urinei scade prin ingerarea apei și creșterea consecutivă a diurezei (diureză apoasă). În diabetul insipid, produs prin deficiența secreției de hormon antidiuretic, densitatea urinei este mică. Dimpotrivă, cînd un organism este dehidratat, printr-un aport insuficient sau printr-o pierdere excesivă de apă prin transpirație, urina devine mai concentrată. Cantitatea de urină formată este mai mică iar densitatea crește.

În afară de osmolaritate și pH, urina se caracterizează și prin *culoare* și *miros*. Culoarea urinei se datorește pigmenților biliari și a urocromului. Are un miros caracteristic, cu atît mai intens cu cît urina este mai veche, datorită formării de amoniac din uree. Reacția urinei proaspete este în general acidă. Urina stătută devine mai alcalină, datorită amoniacului.

Pierderile de lichid prin urină, transpirație, respirație etc. sînt compensate prin ingerare de cca 2 700 ml apă în 24 ore, ca atare și prin alimente.

FORMAREA URINEI

Teoria modernă a formării urinei a fost formulată de Cushing (1917). El a explicat formarea urinei prin filtrare glomerulară, reabsorbție și secreție utbulară selective, procese care asigură individualizarea eliminării diferitelor substanțe.

Bowman (1842) a presupus că la baza formării urinei stă un fenomen de filtrare la nivelul corpusculului Malpighi și de secreție la nivelul tubilor, explicîndu-i astfel compoziția diferită față de plasmă. Heidenhain (1844) a presupus că formarea urinei se bazează exclusiv pe secreție, prin care a explicat și formarea salivei. Ca argument s-a servit de capacitatea pe care o au celulele nefronului de a elimina substanțe cu concentrații mai mari decît se află în sînge. Ludwig (1874), în general partizan al teoriei filtrării, a susținut că și formarea urinei are la bază acest proces, la care se adaugă o reabsorbție a apei la nivelul tubului urinifer. Nici prin aceasta nu se explică concentrația diferențiată a substanțelor din urină și plasmă.

FILTRAREA GLOMERULARĂ

Filtrarea glomerulară este un fenomen fizic. Are loc la nivelul glomerulului prin membrana filtrantă. Această filtrare asigură un transfer transmembranal de 25 de ori mai mare decît în alte teritorii.

Existența filtratului la nivelul glomerulului a fost demonstrată de Richards (1920) care a reușit să recolteze la broască, prin micropipetare (fig. 6.14) conținutul capsulei Bowman. Broasca se pretează mai bine la această tehnică din cauza dimensiunii mari a glomerulului.

Filtratul glomerular are în principiu aceeași compoziție ca și plasma, minus proteinele plasmatice, ceea ce dovedește natura fizică a procesului. Se filtrează totuși și o mică cantitate de proteine.

Concentrația unei substanțe în filtratul glomerular nu o reproduce însă fidel pe cea plasmatică deoarece o anumită cantitate de substanță din plasmă poate fi legată de proteinele plasmatice. Numai substanțele nelegate sînt

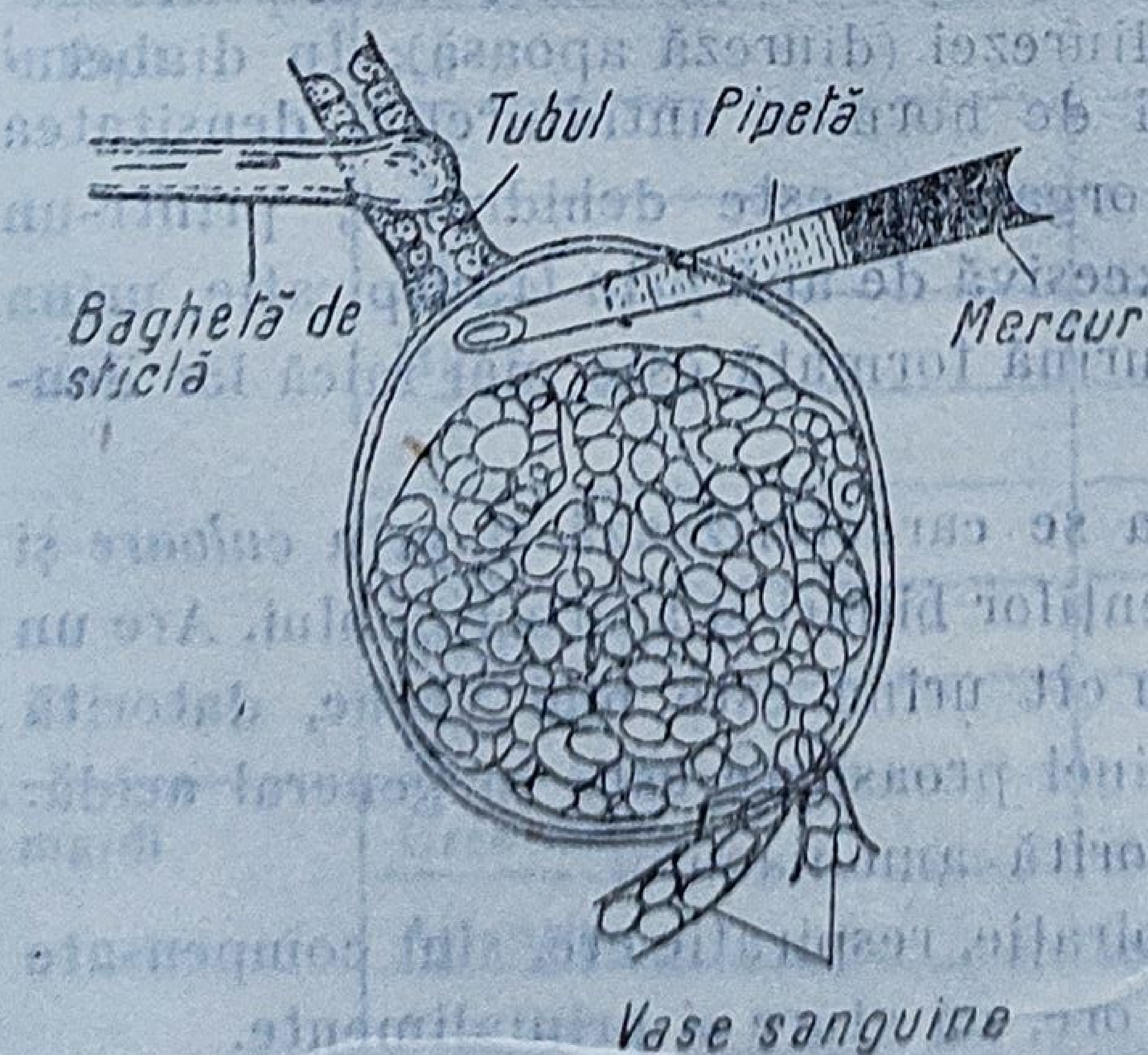


Fig. 6.14 — Micropuncție glomerulară după metoda lui Richards (după Winton și Bayliss).

ultrafiltrabile. De exemplu, 40% din Ca și 30% dinMg sînt legate de proteinele plasmatice.

Pentru că filtratul este practic lipsit de proteine, proporția de apă este mai mare decît în plasmă. Astfel substanțele filtrate se diluează. Filtratul este încărcat pozitiv față de plasmă pentru că nu conțin proteine, care sînt încărcate negativ. Filtratul, conform echilibrului electric de membrană Donnan, atrage anionii (Cl^-, CO_3H^-, PO_4H) ce devin deci în exces față de plasmă, iar concentrația cationilor scade.

Raportul Donnan este de exemplu de 1,05 pentru anionii monovalenți, de 1,09 pentru fosfații anorganici și de 0,95 pentru cationii monovalenți. Este puțin cunoscut pentru cei bivalenți.

Forța efectivă de filtrare este rezultanta presiunii hidrostatice a sîngelui din capilare, a presiunii coloid-osmotice a sîngelui și a presiunii intracapsulare. Pe baza unor date mai noi, prin măsurători direct la șobolani și primate prin micropipetare, s-a constatat că presiunea capilară hidrostatică este de cca jumătate din cea medie sistemică, de 45 mmHg, valoare orientativă și pentru om. Ei i se opune presiunea coloid-osmotică a plasmei, de 28 mmHg, mai mare spre capătul venos din cauza filtrării și concentrației consecutive a proteinelor, și presiunea intracapsulară, de aproximativ 10 mmHg. Rezultă o forță de filtrare de cca $45 - (28 + 10) = 7$ mmHg, poate ceva mai mare. Prin scăderea presiunii sîngelui din capilarele glomerulare sub o anumită valoare filtrarea glomerulară încetează.

Trecerea diferitelor substanțe prin membrana filtrantă este limitată de dimensiunile moleculelor. Hemoglobina, cu greutate moleculară de 68 000 apare și în plasmă în urma unui proces de hemoliză. Albumina, care are o greutate moleculară de 70 000 nu străbate membrana filtrantă decît în cantități mici. Limita superioară a greutății moleculare capabilă să străbată filtrantul glomerular este deci indicată de cea a hemoglobinei.

În inflamații sau stări alergice, prin care membrana filtrantă este alterată, în urină apar la început albumină și apoi serumglobuline, cu o moleculă mai mare, și foarte rar, din cauza formei alungite pe care o are, fibrinogenul.

Cantitatea de filtrat depinde de presiunea sîngelui în capilarele glomerulare, care este variabilă. Cînd presiunea sîngelui în vasele glomerulare crește prin constricția vasului eferent, filtrarea se intensifică datorită forței hidrostatice ce crește. Acest efect apare printr-o stimulare simpatică slabă. Printr-o excitație puternică a simpaticului, care contractă și vasul aferent, filtrarea este scăzută (fig. 6.15). Denervarea simpatică crește cantitatea de filtrat din cauza vasodilatației.

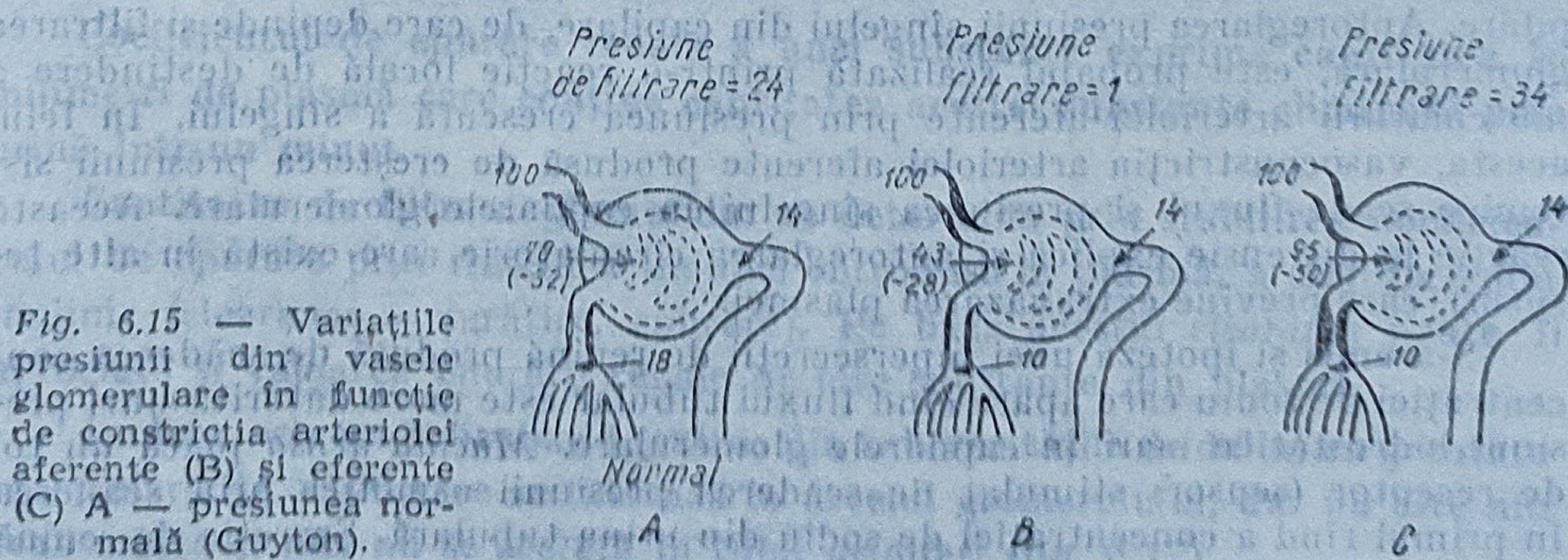


Fig. 6.15 — Variațiile presiunii din vasele glomerulare în funcție de constricția arteriolei aferente (B) și eferente (C) A — presiunea normală (Guyton).

Dependența cantității de filtrat glomerular de presiune hidrostatică dovedește natura fizică a procesului de transfer al plasmei în capsula Bowman. Filtrarea fiind un proces pasiv nu crește consumul de oxigen. Substanțele care se elimină exclusiv prin filtrare nu cresc deci consumul de oxigen al rinichiului. Altele, în eliminarea cărora intervine și secreția sau reabsorția activă, cresc acest consum. De exemplu, glucoza prezentă în filtratul glomerular se reabsoarbe la nivelul tubilor uriniferi și nu apare în urina finală. Reabsorbția ei crește consumul de oxigen al țesutului renal. Dacă se administrează însă florizină, substanță care se combină cu transportorul glucozei în celulele epiteliale din tubul proximal și îi împiedică astfel reabsorbția, scade și consumul de oxigen.

Hemodinamica glomerulară. Filtrarea glomerulară depinde de fluxul glomerular, de presiunea capilară, de presiunea în spațiul Bowman și de presiunea coloid-osmotică a plasmei. În filtrarea glomerulară capilarele participă activ prin capacitatea mesangiului de a se contracta sub influența diferitor stimuli si de a secreta substanțe vasoactive. În felul acesta poate fi modificat coeficientul glomerular de filtrare (Kf) ce este produsul dintre conductanța hidraulică a pereților capilarelor (cond) și suprafața efectivă de filtrare (SEF):

$$Kf = cond \times SEF.$$

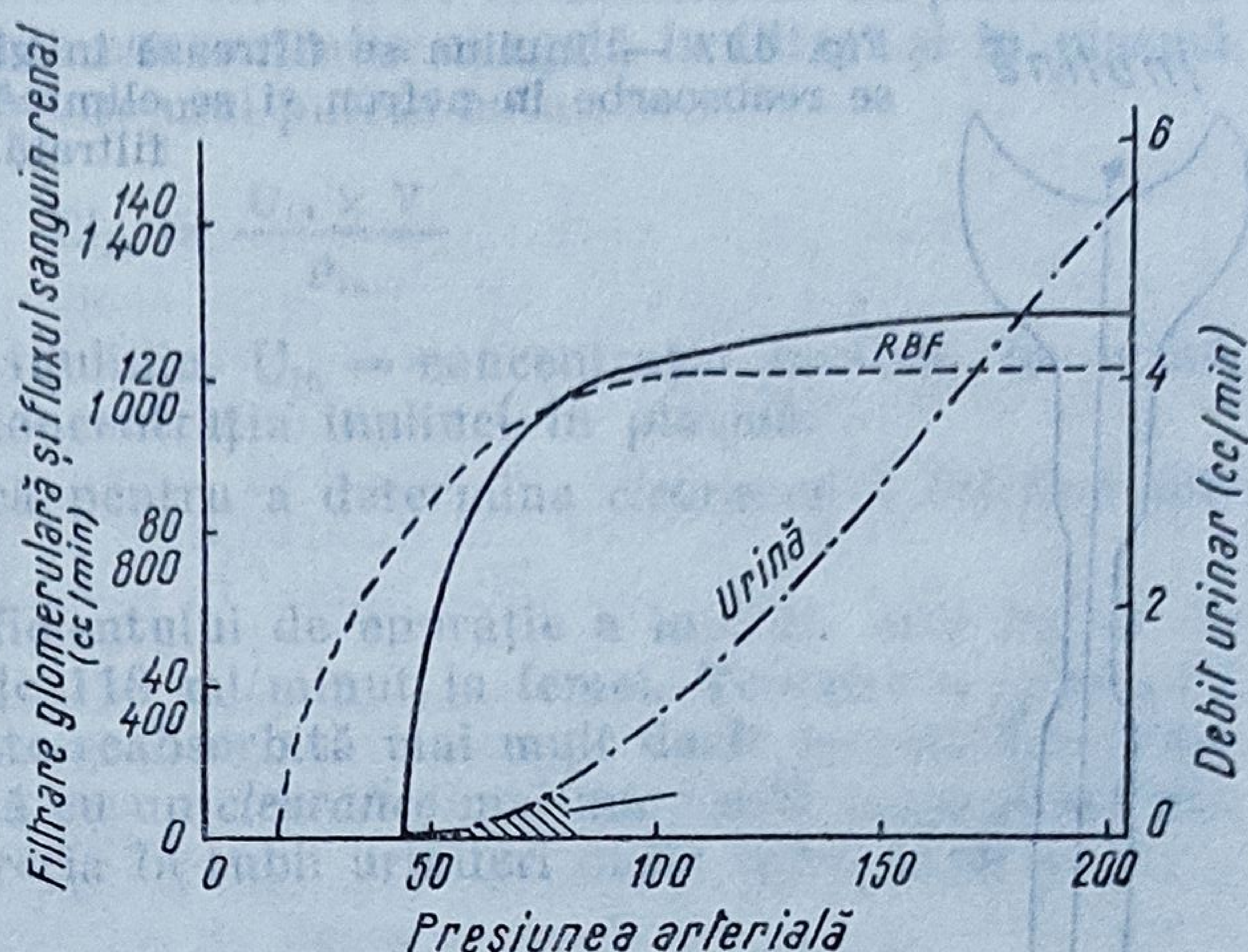
El este scăzut de substanțe ca PGE_1, PGE_2, PGI_2 (prostaciclina), de acetilcolină, bradikinina sau histamina, care acționează prin intermediul Ang II. Ang II acționează prin intermediul Ca^{++}, deoarece efectul este inhibat de *verapamil*, care oprește penetrația de Ca^{++} în musculatura netedă. Mesangiul este contractat de HAD prin AMPc. Toate aceste efecte sînt operante la nivelul unui singur nefron.

Ang II influențează și indirect Kf, prin efectul vasoconstrictor pe arteriole aferente și eferente, în prezența însă a unui stimul simpatic, ce nu este activ în lipsa ei. Se modifică astfel rezistența intrarenală, 60% din acestea fiind conferită de arteriolele aferente și 30% de cele eferente, cea capilară fiind neglijabilă.

Autoreglarea circulației în glomerul. Presiunea sîngelui din capilarele glomerulare este în anumite limite independentă de cea sistemică. Presiunea hidrostatică de filtrare glomerulară și fluxul sanguin glomerular sînt puțin modificate între o presiune sistemică medie de 70—200 mmHg, datorită unui mecanism de *feedback* prin care creșterea presiunii sistemice contractă arteriola aferentă și menține o valoare scăzută a presiunii hidrostatice în capilare. Autoreglarea presiunii sîngelui din capilare, de care depinde și filtrarea glomerulară, este probabil realizată printr-o reacție locală de destindere a musculaturii arteriolei aferente prin presiunea crescută a sîngelui. În felul acesta, vasoconstricția arteriolei aferente produsă de creșterea presiunii sistemice scade fluxul și presiunea sîngelui în capilarele glomerulare. Această reacție la distensie explică și autoreglarea circulatorie care există în alte țesuturi, care previne extravazarea plasmei.

S-a emis și ipoteza unei hipersecreții de renină produsă de scăderea concentrației de sodiu care apare cînd fluxul tubular este mare datorită unei presiuni hidrostatice mari în capilarele glomerulare. *Macula densa* joacă un rol de receptor (sensor) stimulat de scăderea presiunii osmotice prin scăderea în primul rînd a concentrației de sodiu din urina tubulară. Secreția de renină

Fig. 6.16 — Datorită autoreglării presiunii sanguine din glomerul, variațiile presiunii sistemice între 50 și 200 mmHg se reflectă puțin asupra presiunii și fluxului sanguin (— — —) și asupra filtrării glomerulare (—). Creșterea chiar redusă a cantității de filtrat glomerular produce totuși o creștere importantă a debitului urinar (—.—.—) (Guyton, 1981).



din celulele juxtaglomerulare contractă prin angiotensina II (Ang II) arteriolele aferente. În consecință presiunea sîngelui în glomeruli și filtrarea glomerulară sînt aduse la valori normale. Se presupune că țesutul renal conține enzima de conversie, care transformă Ang I în Ang II, ultima cu puternică acțiune vasoconstrictoare. Există deci un *feedback tubulo-glomerular.*

Realizate pe o cale sau alta, aceste mecanisme de autoreglare care au loc la nivelul fiecărui nefron, moderează creșterea presiunii sîngelui în capilarele glomerulare și în consecință cantitatea de filtrat glomerular rămîne aproximativ constantă, în pofida unei valori crescute a presiunii din artera renală. Totuși cantitatea de urină definitivă eliminată crește în funcție de presiunea sistemică (fig. 6.16), deoarece creșterea chiar minimă a cantității de filtrat are repercusiuni importante, avînd în vedere cantitatea lui mare (180 l/24 ore).

Coeficientul de epurare renală a inulinei și valoarea filtratului glomerular

Coeficientul de epurare renală a unei substanțe exprimă cantitatea în milimetri de plasmă care conține cantitatea acestei substanțe eliminată prin urină într-un minut.

Cantitatea de filtrant glomerular se determină prin stabilirea coeficientului de epurare prin rinichi a inulinei introdusă în plasmă, a *clearance*-ului inulinic (clearance = curățire, epurare). Pe baza acestui *clearance* poate fi apreciată și valoarea epurării renale de alte substanțe din plasmă.

Inulina este un polizaharid (extras din tuberozitățile de dalia) cu greutate moleculară de 5 100 care se filtrează la nivelul glomerulului, dar nu este nici reabsorbită și nici nu se secretă în tubii uriniferi (fig. 6.17).

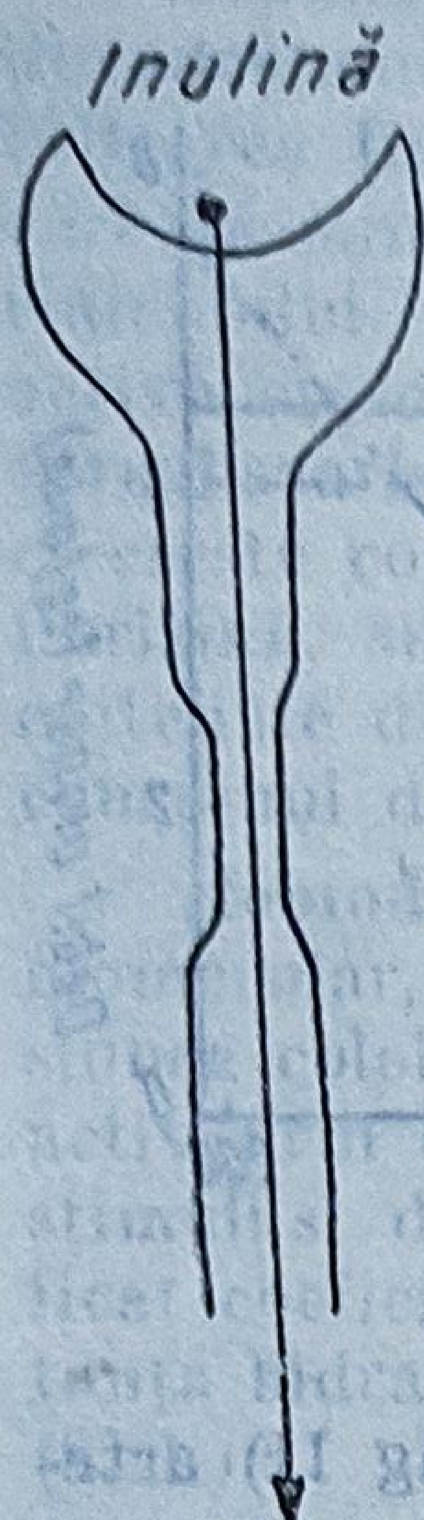


Fig. 6.17 — **Inulina se filtrează în glomerul. Nu se secretă nici nu se reabsoarbe în nefron și se elimină deci în cantitatea care a fost filtrată.**

Că inulina se filtrează la nivelul glomerulului și nu este nici reabsorbită și nici secretată la nivelul tubilor uriniferi rezultă din faptul că la animalele care nu au glomeruli (la unii pești nefronul este format numai din tubi uriniferi) nu apare în urină. Deci se elimină prin glomerul. Pe de altă parte, experiențe executate pe broască, care are o vascularizație glomerulară și tubulară separată, au arătat că inulina nu apare în perfuzatul tubular, ceea ce înseamnă că nu se reabsoarbe. Nici nu se secretă deoarece nu apare în urină dacă este perfuzată prin circulația (separată) a tubilor uriniferi.

Cantitatea pe inulină filtrată la nivelul glomerulului, nefiind nici resorbită nici adăugată prin secreție, va fi egală cu cantitatea ei eliminată prin urina definitivă și se calculează după formula :

$$C_{In} = U_{In} \times V$$

în care C = cantitatea filtrată ; U = concentrația în urină și V = volumul urinei.

Din această relație rezultă și cantitatea de filtrat glomerular, deoarece cantitatea de inulină eliminată prin urina finală, C_{In}, este egală cu cea eliminată prin filtrat, care la rîndul ei rezultă din concentrația ei și din cantitatea de filtrat, relație exprimată prin formula :

$$U \times V = F \times P$$

în care F = cantitatea de filtrat, P = concentrația inulinei în filtrat.

Concentrația inulinei în filtrat, ca și altor substanțe filtrate în capsula Bowman este egală cu cea plasmatică (P). Aceasta se poate determina prin recoltare de sînge. Singura valoare necunoscută este cantitatea de filtrat = = F, care poate fi determinată după relația

$$F = \frac{U \times V}{P}$$

Cantitatea de filtrat glomerular este egală cu cantitatea de plasmă epurată de inulină, avînd în vedere concentrația ei egală în filtrat și în plasmă. Ținînd seama de definiția *clearance*-ului putem nota :

$$Cl_{In} = \frac{U_{In} \times V}{P_{In}}$$

în care Cl_{In} = clearance-ul inulinic, U_{In} = concentrația inulinei în urină, V = volumul urinei, P_{In} = concentrația inulinei în plasmă.

Aceeași formulă se aplică pentru a determina *clearance*-ul oricărei alte substanțe.

Valoarea normală a coeficientului de epurație a inulinei este în jur de 127 ml/minut la bărbați și de 118 ml/minut la femei. Teoretic o substanță cu *clearance* renal mai mic este reabsorbită mai mult decît secretată sau numai reabsorbită și o substanță cu un *clearance* mai mare este și secretată sau se adaugă mai mult prin secreția în tubii uriniferi decît se reabsoarbe.

REABSORBȚIA ȘI SECREȚIA TUBULARĂ

În tubii uriniferi (tubii proximali, ansa Henle, tubii distali și tubii colectori) are loc o reducere cu 99% a cantității de urină față de filtratul glomerular. Această reabsorbție contribuie la creșterea concentrației diferitor substanțe și la o modificare corespunzătoare a compoziției urinei finale. Substanțele filtrate sînt supuse însă și unor procese particulare de reabsorbție sau de secreție, prin care concentrația lor în urina tubulară scade sau crește. Reabsorbția și secreția prin epiteliul tubular au loc prin pinocitoză, difuziune, difuziune facilitată, osmoză, potențial electrochimic și transport activ. Comportamentul tubular al substanțelor este în relație cu importanța lor, organismul reținînd substanțe utile și eliminînd cu predilecție deșeurile metabolice.

În tubii uriniferi unele substanțe sînt exclusiv reabsorbite (de exemplu glucoza), altele sînt supuse ambelor procese (Na^+, K^+ ș.a.), iar altele doar secretate (creatinina la om). Cele care sînt și reabsorbite și secretate pe parcursul tubilor apar, în funcție de balanța acestor procese, în urina definitivă în cantitate mai mare sau mai mică decît în filtrat. În urina definitivă, cele reabsorbite complet sînt absente, cele care nu sînt nici reabsorbite nici secretate apar în cantitate egală cu cea din filtrat (inulina), iar cele secretate (creatinina) în cantități mai mari. Soarta diferitelor substanțe ce ajung în filtratul glomerular este diferită.

Proteinele sînt reabsorbite în plasmă din tubii proximali (TP) prin pinocitoză. Deși ele ajung în filtratul glomerular într-o cantitate foarte mică (0,03% în decurs de 24 ore se elimină în plasmă în jur de 30 g, corespunzător cu valoarea mare a filtratului (180 l/24 ore). Rația optimă zilnică de proteine este de 110 g, cantitatea filtrată reprezentînd astfel o proporție mare, ceea ce subliniază importanța acestui proces de recuperare.

Proteinele apar în urină în cantitate mai mare cînd membrana filtrantă este afectată (glomerulonefrită, nefroză lipoidică ș.a.).

Amoniacul urinar are origine renală, sau, mai puțin, extrarenală. Provine din aminoacizi și are rol de a neutraliza urina. Prin fixarea de H^+ se for-

mează amoniu ce se combină cu Cl^-, formînd clorura de amoniu. Prin afectarea ficatului, țesutul principal în care amoniacul este transformat în uree, concentrația plasmatică și urinară de amoniac crește. Este mult mai toxic decît ureea.

Aminoacizii (a.a.) care străbat membrana filtrantă sînt reasorbsiți la nivelul TP în mod activ cu ajutorul unor transportori comuni. Ca urme apar și în urina definitivă. Absorbția lor este asemănătoare cu cea prin epiteliul cilindric al intestinului subțire, cu care de altfel celula epitelială a TP are și alte asemănări. Există transportori comuni separați pentru a.a. neutri, dibazici și cisteină, pentru a.a. dicarboxilici și pentru iminoacizi și glicocol. Transportorul comun este activ numai în prezența sodiului.

Reabsorbția aminoacizilor în TP poate fi deficitară, ca în *sindromul Fanconi*, caracterizat printr-o aminoacidurie generalizată. Datorită unei deficiențe concomitent în reabsorbția glucozei și fosfatului, apare și glicozurie și fosfaturie crescută, alături de o perturbare în eliminarea uraților și a procesului de acidifiere a urinei. Există și aberații genetice ereditare în care este afectată reabsorbția unor anumiți a.a. individualizați sau pe grupe.

Glucoza, în limitele unei concentrații plasmatice normale, este reabsorbită complet în TP. Se reabsoarbe în competiție cu alte hexoze (fructoză, galactoză), deci printr-un transportor comun, printr-un mecanism activ incomplete elucidat, cu cheltuială de energie. Și reabsorbția glucozei, ca și a a.a., este corelată cu a sodiului (fig. 6.18). Lipsa de Na afectează, ca și în enterocit, transferul transmembranar al glucozei.

Glucoza și alte monozaharide (galactoza, fructoza) sînt transportate printr-un transportor ce posedă pentru toate un singur locus de fixare, pentru care se concurează, și unul pentru Na. Glucoza are afinitate mai mare pentru locusul comun. Transportul are loc numai dacă ambele sînt ocupate, procesul denumit *simport* sau *cotransport*. Asemenea simport al glucozei, fructozei și galactozei și al Na este prezent și în celulele cilindrice ale intestinului subțire. Prin acest proces glucoza, galactoza și fructoza sînt activ transferate în celulel epiteliale ale TP, unde concentrația lor devine astfel mare. Datorită acestei concentrații crescute glucoza este transportată prin membrana bazo-laterală „la vale", prin difuziune facilitată însă, în spațiile intercelulare și apoi în plasma sanguină. Astfel glucoza, important element nutritiv, forma de circulație a hidraților de carbon, este păstrată în organism.

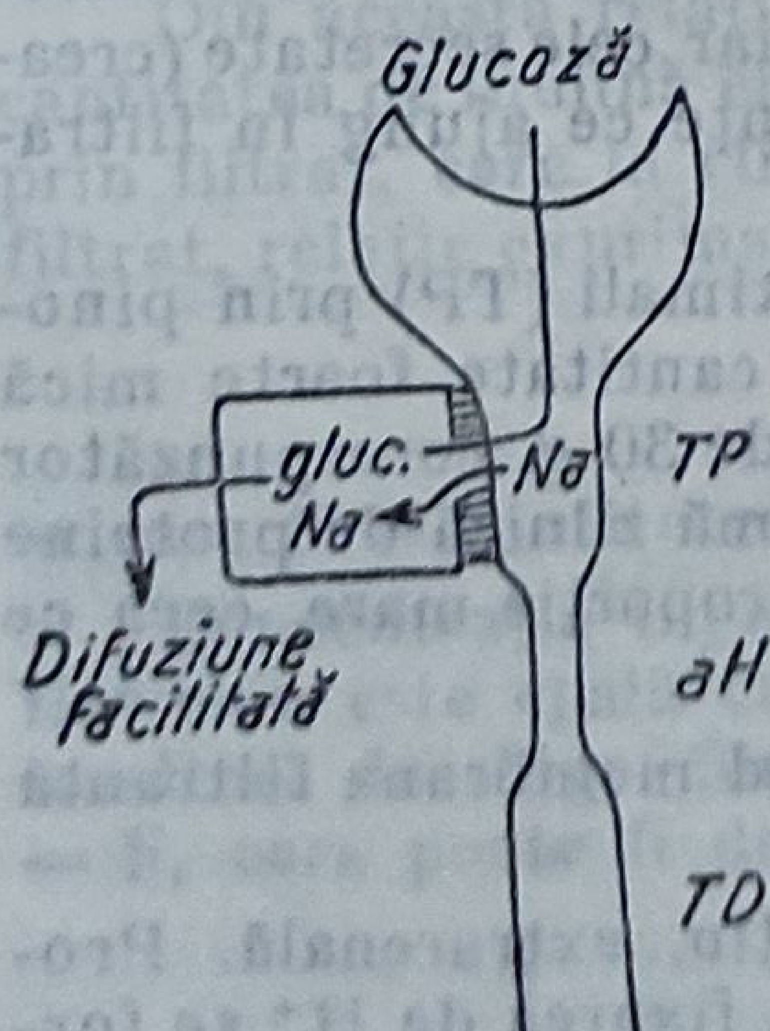


Fig. 6.18 — Transportul glucozei împreună cu Na (prin „simport") prin membrana apicală și eliminarea ei prin difuziune facilitată prin membrana bazo-laterală a celulei epiteliale din tubul proximal (TP) ; aH — ansa Henle ; TD — tub distal.

mează amoniu ce se combină cu Cl^-, formînd clorura de amoniu. Prin afectarea ficatului, țesutul principal în care amoniacul este transformat în uree, concentrația plasmatică și urinară de amoniac crește. Este mult mai toxic decît ureea.

Aminoacizii (a.a.) care străbat membrana filtrantă sînt reasorbiți la nivelul TP în mod activ cu ajutorul unor transportori comuni. Ca urme apar și în urina definitivă. Absorbția lor este asemănătoare cu cea prin epiteliul cilindric al intestinului subțire, cu care de altfel celula epitelială a TP are și alte asemănări. Există transportori comuni separați pentru a.a. neutri, dibazici și cisteină, pentru a.a. dicarboxilici și pentru iminoacizi și glicocol. Transportorul comun este activ numai în prezența sodiului.

Reabsorbția aminoacizilor în TP poate fi deficitară, ca în *sindromul Fanconi*, caracterizat printr-o aminoacidurie generalizată. Datorită unei deficiențe concomitent în reabsorbția glucozei și fosfatului, apare și glicozurie și fosfaturie crescută, alături de o perturbare în eliminarea uraților și a procesului de acidifiere a urinei. Există și aberații genetice ereditare în care este afectată reabsorbția unor anumiți a.a. individualizați sau pe grupe.

Glucoza, în limitele unei concentrații plasmatice normale, este reabsorbită complet în TP. Se reabsoarbe în competiție cu alte hexoze (fructoză, galactoză), deci printr-un transportor comun, printr-un mecanism activ incomplete elucidat, cu cheltuială de energie. Și reabsorbția glucozei, ca și a a.a., este corelată cu a sodiului (fig. 6.18). Lipsa de Na afectează, ca și în enterocit, transferul transmembranar al glucozei.

Glucoza și alte monozaharide (galactoza, fructoza) sînt transportate printr-un transportor ce posedă pentru toate un singur locus de fixare, pentru care se concurează, și unul pentru Na. Glucoza are afinitate mai mare pentru locusul comun. Transportul are loc numai dacă ambele sînt ocupate, procesul denumit *simport* sau *cotransport*. Asemenea simport al glucozei, fructozei și galactozei și al Na este prezent și în celulele cilindrice ale intestinului subțire. Prin acest proces glucoza, galactoza și fructoza sînt activ transferate în celulel epiteliale ale TP, unde concentrația lor devine astfel mare. Datorită acestei concentrații crescute glucoza este transportată prin membrana bazo-laterală „la vale", prin difuziune facilitată însă, în spațiile intercelulare și apoi în plasma sanguină. Astfel glucoza, important element nutritiv, forma de circulație a hidraților de carbon, este păstrată în organism.

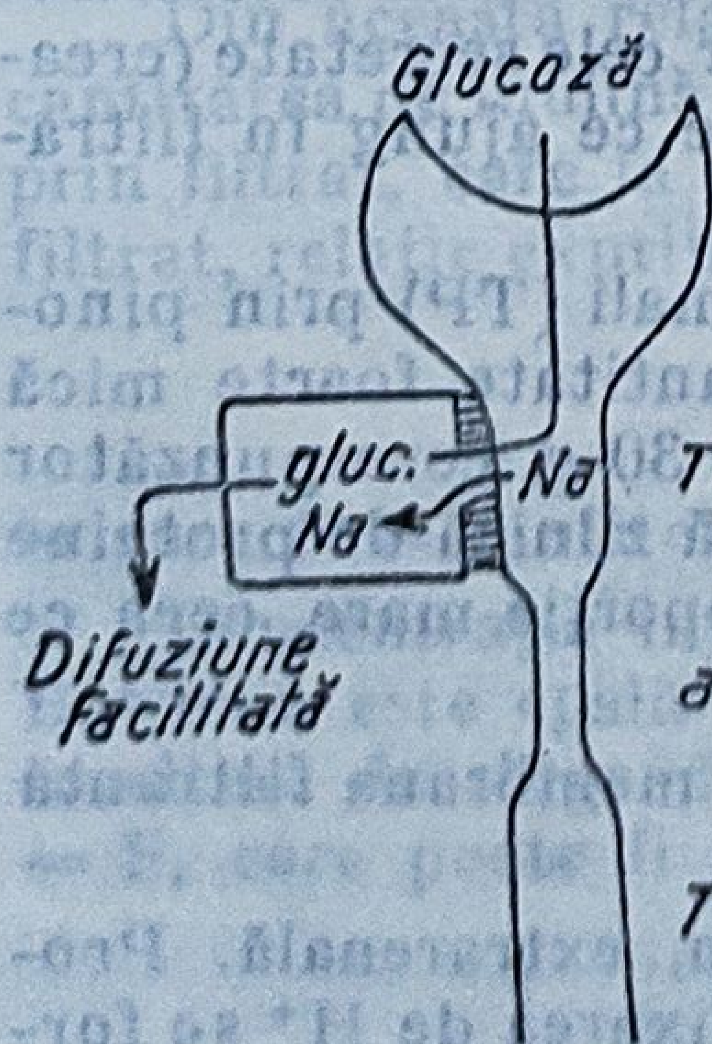


Fig. 6.18 — Transportul glucozei împreună cu Na (prin „simport") prin membrana apicală și eliminarea ei prin difuziune facilitată prin membrana bazo-laterală a celulei epiteliale din tubul proximal (TP); aH — ansa Henle; TD — tub distal.

Reabsorbţia glucozei poate fi împiedicată de florizină, care o dislocă de pe locusul ce îi este rezervat pe transportor.

Cantitatea de glucoză ce apare în urina primară este determinată de concentraţia ei plasmatică. La o concentraţie fiziologică de 100 mg/dl în decurs de un minut filtratul glomerular cu un debit de 125 ml este încărcat cu 125 mg glucoză. Aceasta este extrasă din cei cca 600 ml de plasmă ce au trecut în acelaşi interval prin sîngele glomerular.

În mod asemănător se poate calcula şi cantitatea altor substanţe filtrate în urina primară. Întreaga cantitate de glucoză filtrată este reabsorbită.

Glucoza continuă să fie total reabsorbită pînă la o anumită concentraţie şi peste valoarea unei concentraţii plasmatice de 100 mg/dl. Încărcarea cu glucoză a filtratului şi cea a urinei tubulare continuă să crească odată cu concentraţia ei plasmatică. Peste o concentraţie de 176 mg/dl reabsorbţia devine incompletă. La această concentraţie plasmatică încărcarea glomerulară şi tubulară la un debit al filtratului de 125 ml/min ajunge la 220 mg/min. Peste această încărcare (de 220 mg/min) în urină apare o cantitate de glucoză din ce în ce mai mare. Înseamnă că nu toate celulele epiteliale ale TP o mai reabsorb integral. Nefronii au capacitate de reabsorbţie diferită. La început este depăşită doar capacitatea unora de reabsorbţie. Încărcarea glomerulară peste care apar în urină cantităţi mai mari decît urme decelabile cu metode obişnuite de dozare, se numeşte *prag renal de eliminare* al unei substanţe. Acesta este deci pentru glucoză de 220 mg/min, corespunzător cu o glicemie de 176 mg/dl. La o concentraţie plasmatică de 256 mg/dl cantitatea de glucoză cu care este încărcat filtratul devine 320 mg/min (fig. 6.19). Glucoza care apare peste această cantitate apare integral în urină. Înseamnă că a fost depăşită capacitatea maximă de transport a glucozei (Tmg), care este de 320 mg/min.

Pentru unificare toate calculele privind eliminarea renală a diferitor substanţe, inclusiv cele din tabelul XXV sînt relatate în materialul nostru la un debit al filtratului de 125 ml/min.

Şi alte substanţe sînt caracterizate printr-o cantitate maximă (Tm) ce poate fi transportată prin tubul urinifer în lichidul interstiţial. De exemplu, capacitatea de transport maximal al aminoacizilor ($Tm_{a.a.}$) este de 1,5 mg/min.

La o reabsorbţie tubulară intensă sînt supuse şi alte substanţe necesare organismului, ca acetoacetatul sau vitaminele.

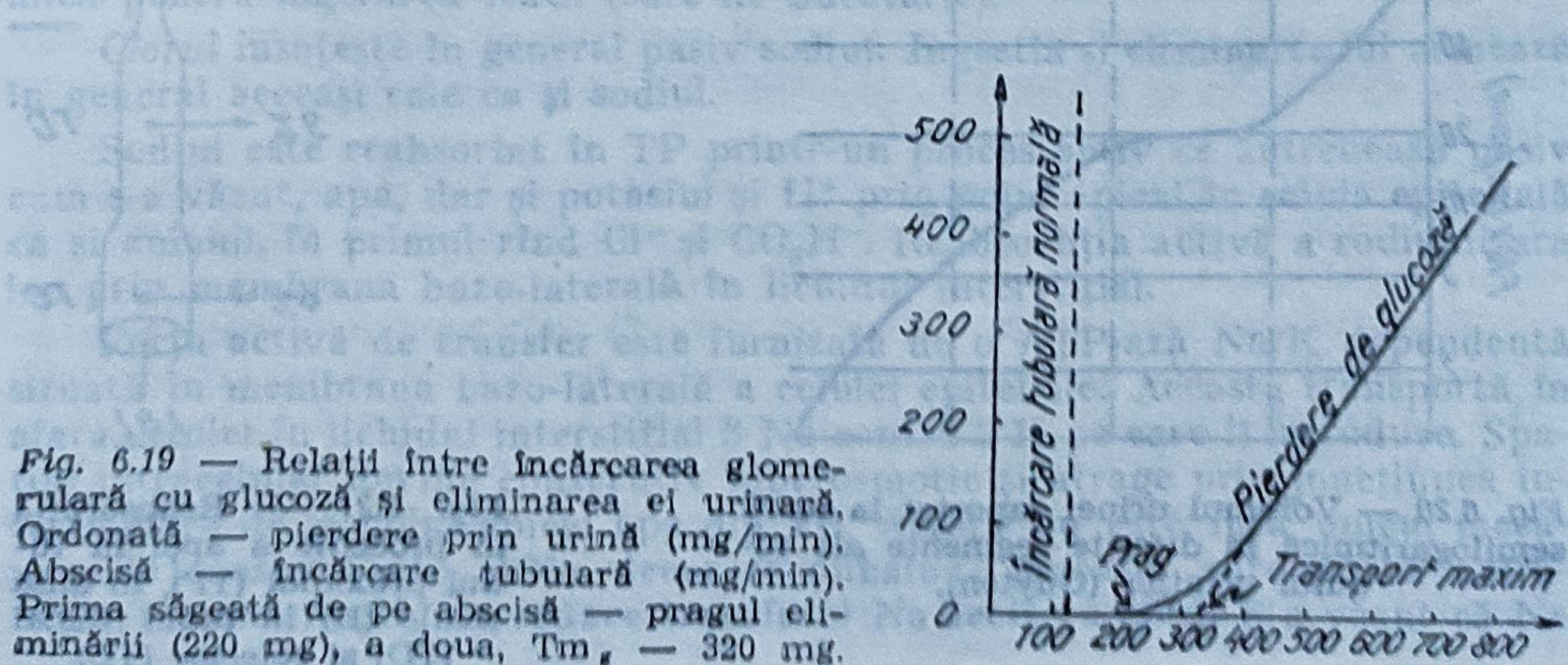


Fig. 6.19 — Relaţii între încărcarea glomerulară cu glucoză şi eliminarea ei urinară. Ordonată — pierdere prin urină (mg/min). Abscisă — încărcare tubulară (mg/min). Prima săgeată de pe abscisă — pragul eliminării (220 mg), a doua, Tm_g — 320 mg.

Electroliţii, cationi şi anioni, sînt eliminaţi în funcţie de concentraţia lor din plasmă şi de pH-ul plasmatic. Ei sînt pe această cale menţinuţi la valori plasmatice relativ constante. Concentraţia lor în urină în general creşte datorită reabsorbţiei intense a apei.

Absorbţia *apei* este un proces determinat de reabsorbţia activă a unor electroliţi, în primul rînd al sodiului. Aproximativ 99% din apa eliminată în urina primară este reabsorbită în tubii uriniferi astfel încît dacă se filtrează 180 l în 24 ore, urina finală este de 1,8 l. Diureza variază mult chiar în diferite condiţii fiziologice. Aproximativ 80% din apă se resoarbe în TP, cum rezultă din creşterea de 5 ori a concentraţiei de inulină. Această reabsorbţie se numeşte *obligatorie* pentru că nu este reglată de HAD şi de aldosteron. Din ansa Henle se reabsoarbe încă 6% din cantitatea iniţială, din tubii contorţi distali (TDF) 9%, din tubii colectori (TC) 4%. Restul de 1% apare ca urină finală (fig. 6.20, fig. 6.21).

Din TP apa este antrenată pasiv prin difuziune în celula epitelială şi în lichidul interstiţial devenit hiperton din cauza reabsorbţiei de Na. Apa se reabsoarbe pasiv şi în TD şi TC, în funcţie şi de permeabilitatea epiteliului tubular. În porţiunea ascendentă a ansei Henle reabsorbţia este mai mică. În TC reabsorbţia este reglată de ADH care deschide porii tubulari pentru apă, şi de presiunea osmotică a lichidului interstiţial, care este mare, îndeosebi în zona medulară dinspre apexul zonei medulare interne.

Porţiunea ascendentă a ansei Henle, prin epiteliul căruia Na^+ este transferat activ în lichidul interstiţial este relativ impermeabilă pentru apă, cum

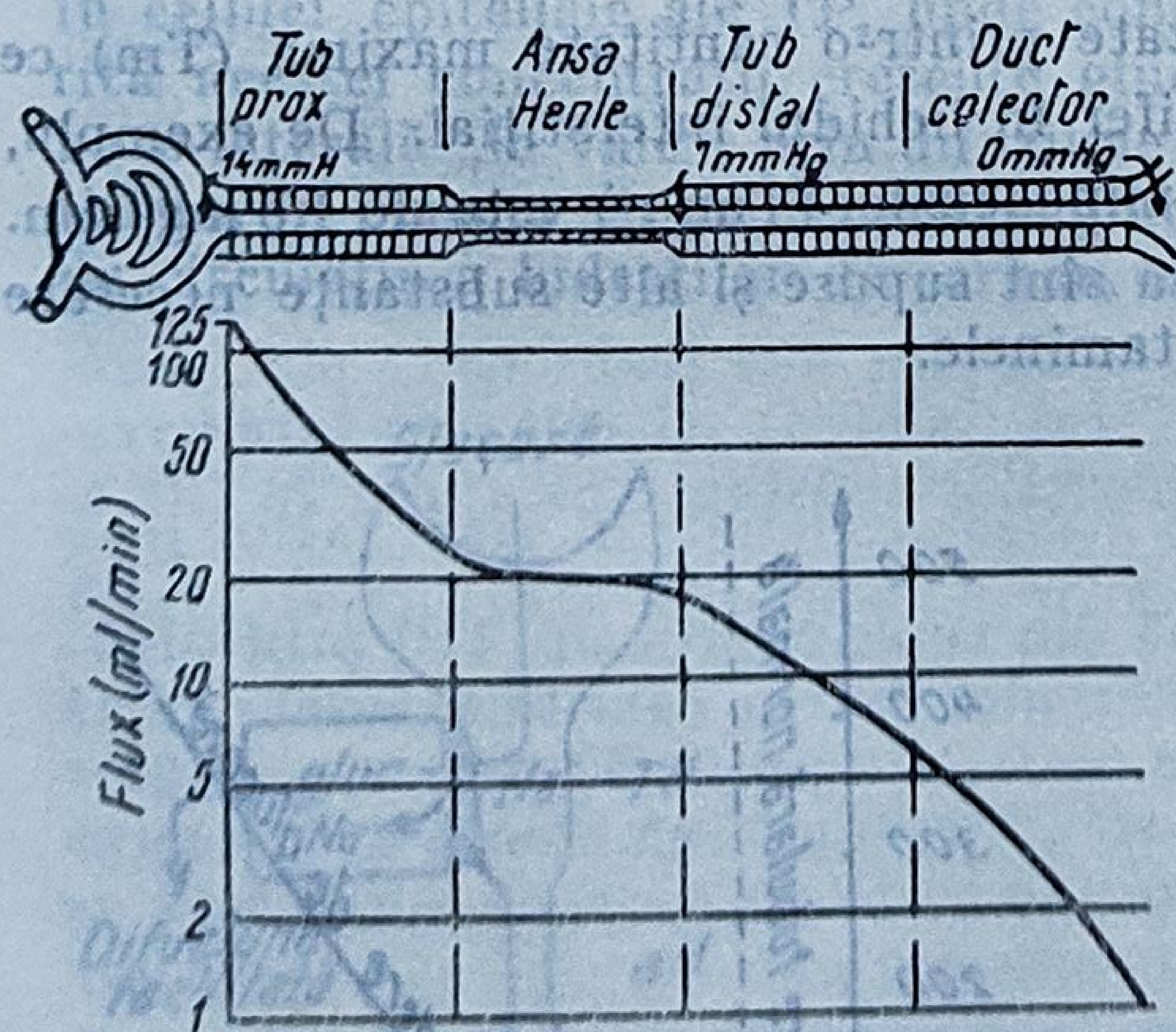


Fig. 6.20 — **Volumul urinei raportat la scară semilogaritmică în diferite segmente ale tubului urinifer (Guyton).**

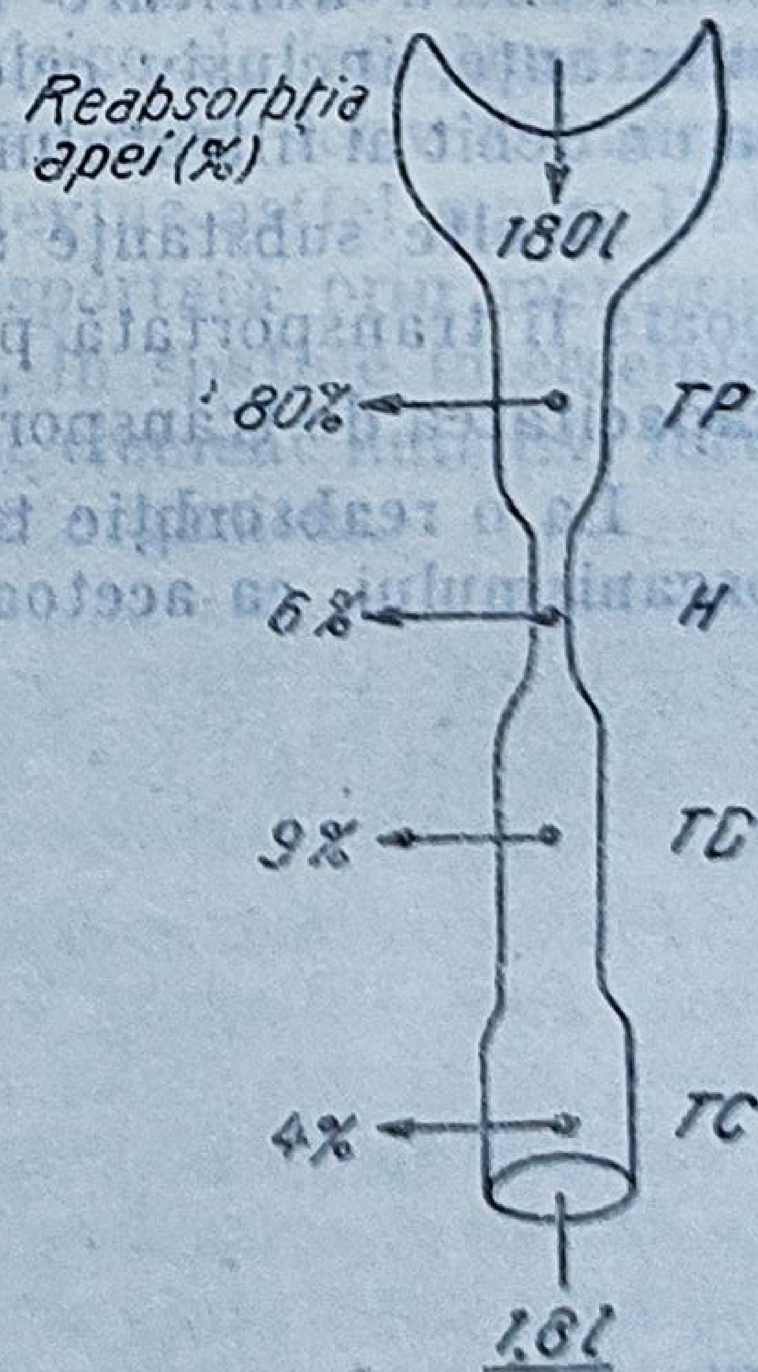


Fig. 6.21 — **Reabsorbţia în procente a apei în tubul proximal (TP), în ansa Henle (H) în tubul distal (TD) şi colector (TC).**

rezultă din scăderea presiunii osmotice în tubii uriniferi și creșterea ei în lichidul interstițial.

Sodiul are concentrația plasmatică de 142 mEq/l. Avînd în vedere că în 24 ore se filtrează 180 l plasmă cantitatea de sodiu filtrată în acest interval va fi de $142 \times 180 = 25\,560$ mEq = 25,56 Eq. Deoarece greutatea atomică a sodiului este de 23 grame, cantitatea de sodiu filtrată în 24 ore va fi de $25,56 \times 23 = 587$ g. Dacă se reabsoarbe 99% va fi eliminat zilnic în cantitate de 5,87 g (fig. 6.22).

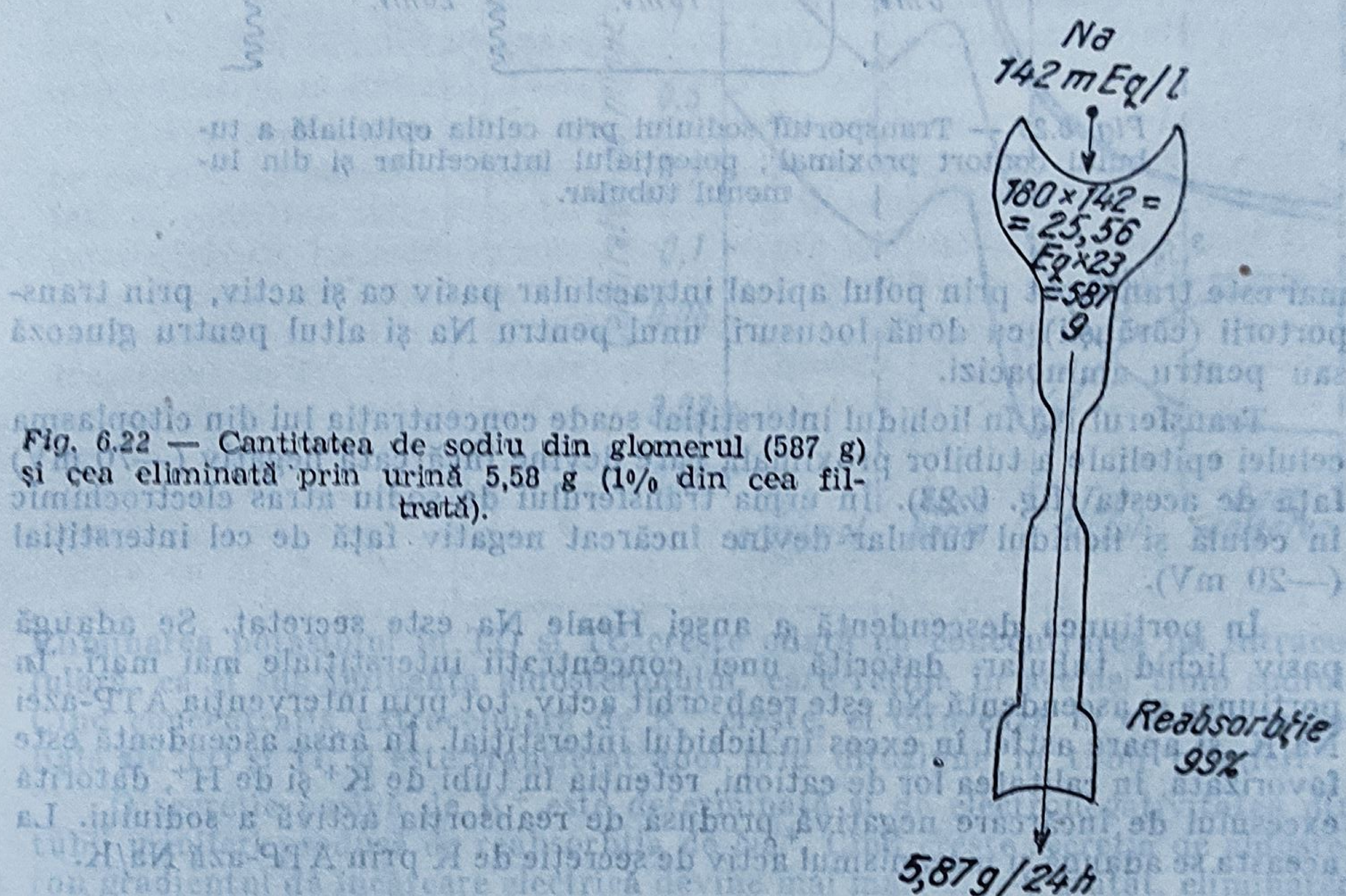


Fig. 6.22 — Cantitatea de sodiu din glomerul (587 g) și cea eliminată prin urină 5,58 g (1% din cea filtrată).

Această cantitate de sodiu, ca și cea pierdută prin sudoare și fecale, este înlocuită de cea ingerată. Balanța dintre sodiul ingerat și eliminat este menținută prin două mecanisme, prin reglarea aportului și a eliminării urinare. Aportul este reglementat instinctiv printr-o preferință mai mare sau mai mică pentru ingerarea NaCl (sare de bucătărie).

Clorul însoțește în general pasiv sodiul. Ingestia și eliminarea lui urmează în general aceeași cale ca și sodiul.

Sodiul este reabsorbit în TP printr-un proces activ ce antrenează pasiv cum s-a văzut, apa, dar și potasiul și H^+ prin polul apical în celula epitelială ca și anionii, în primul rînd Cl^- și CO_3H^-. Reabsorbția activă a sodiului are loc prin membrana bazo-laterală în lichidul interstițial.

Forța activă de transfer este furnizată de o ATP-ază Na/K dependentă situată în membrana bazo-laterală a celulei epiteliale. Aceasta transportă în afara celulei în lichidul interstițial 3 Na contra 2 K pe care îl introduce. Spațiul intracelular devine consecutiv hiperosmotic și atrage prin joncțiunea intercelulară de la polul apical apa din TP. Acesta nu este însă unicul mecanism de transport activ al Na, deoarece oubaina, glucozid care inhibă acțiunea ATP-azei Na/K, nu reduce transferul Na decît cu 50%. S-a văzut că Na

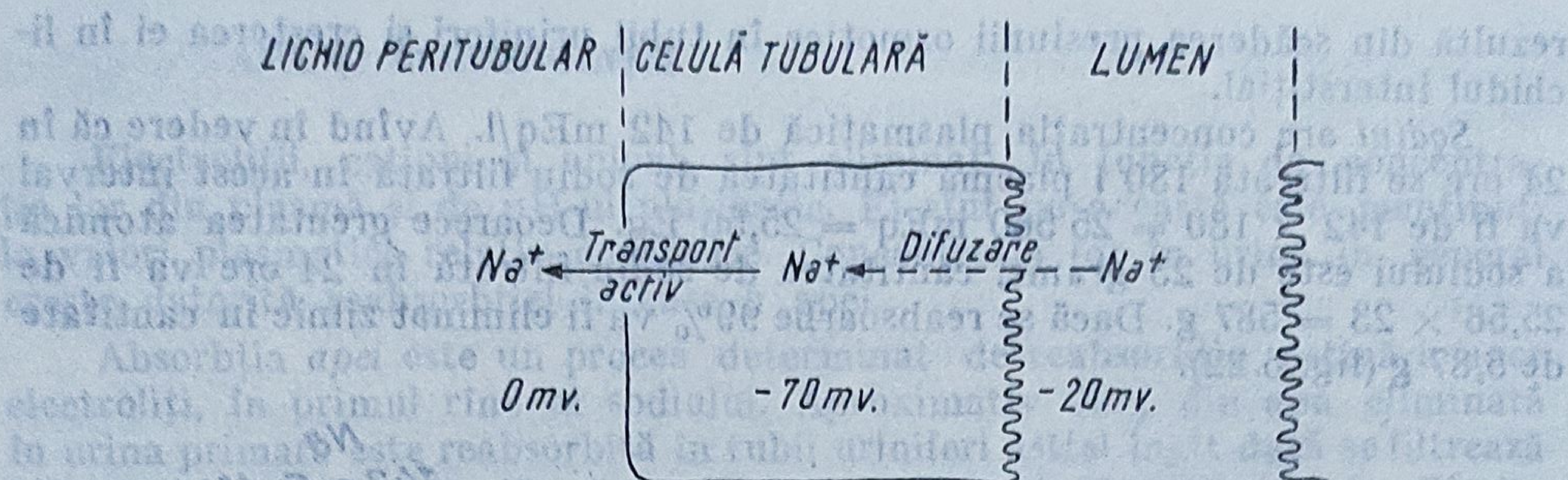


Fig. 6.23 — Transportul sodiului prin celula epitelială a tubului contort proximal; potențialul intracelular și din lumenul tubular.

mai este transferat prin polul apical intracelular pasiv ca și activ, prin transportorii (cărăușii) cu două locusuri, unul pentru Na și altul pentru glucoză sau pentru aminoacizi.

Transferul Na în lichidul interstițial scade concentrația lui din citoplasma celulei epiteliale a tubilor proximali, care devine încărcată negativ (—70 mV) față de acesta (fig. 6.23). În urma transferului de sodiu atras electrochimic în celulă și lichidul tubular devine încărcat negativ față de cel interstițial (—20 mV).

În porțiunea descendentă a ansei Henle Na este secretat. Se adaugă pasiv lichid tubular, datorită unei concentrații interstițiale mai mari. În porțiunea ei ascendentă Na este reabsorbit activ, tot prin intervenția ATP-azei Na/K, și apare astfel în exces în lichidul interstițial. În ansa ascendentă este favorizată, în calitatea lor de cationi, retenția în tubi de K^+ și de H^+, datorită excesului de încărcare negativă produsă de reabsorția activă a sodiului. La aceasta se adaugă și mecanismul activ de secreție de K prin ATP-ază Na/K.

După unii clorul ar fi cel reabsorbit activ. Prezența ATP-azei Na/K pledează însă pentru reabsorbția de Na.

În stările de acidoză în ansa ascendentă este eliminat mai mult H^+, în dauna K^+. Aceeași concurență între H^+ și K^+ există și în TP.

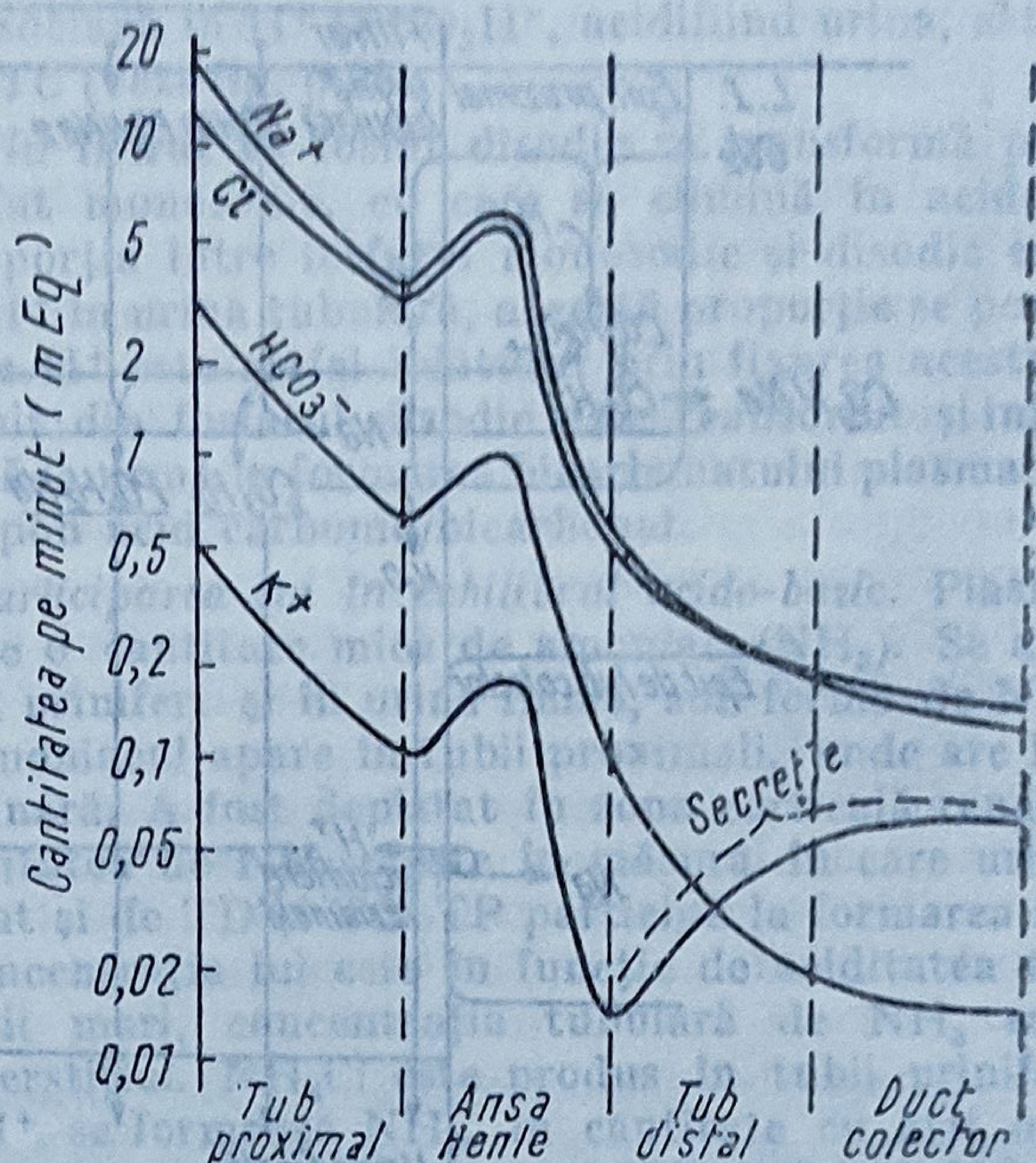
În TD eliminarea sodiului este reglată de aldosteron, care îl reține în organism. Cel mai important stimulator al secreției de aldosteron este scăderea raportului Na/K plasmatic. Aldosteronul acidifică urina și alcalinizează plasma.

Aldosteronul poate fi stimulat și pe altă căi, prin ACTH și angiotensină II. Prin stimularea lui prin ACTH eliminarea este dependentă de factori nervoși.

Reglarea secreției de Na^+ este importantă atît pentru homeostazia osmotică cît și pentru cea acido-bazică, avînd în vedere că reprezintă 90% din totalul cationilor extracelulari. Importanța lui se reflectă în mecanismul promt și complex de reglare și în relațiile lui cu echilibrarea acido-bazică.

Potasiul, ce este reabsorbit la polul apical al celulelor epiteliale din TP împreună cu Na^+ și apa este secretat, cum s-a amintit, în porțiunea ascendentă a ansei Henle și în tubii distali (fig. 6.24) împreună cu H^+, în schimb cu Na^+.

Fig. 6.24 — Reabsorbția și secreția electroliților din segmentul tubului urinifer (Guyton).



Eliminarea potasiului în TD și TC crește odată cu concentrarea lui intracelulară, ca și sub influența aldosteronului, care reține în același timp sodiul. Cînd concentrația extracelulară de K^+ crește, el difuzează în celulele epiteliale ale TD și TC și este transferat apoi prin difuziune în tubii uriniferi.

O secreție pasivă de K^+ este determinată și de electronegativitatea din tubii uriniferi produsă de reabsorbția de Na^+. Cînd crește secreția de aldosteron gradientul de încărcare electrică devine mai mare și, s-a arătat, eliminarea urinară de K^+ și de H^+ crește. Acest mecanism reglator este completat de creșterea secreției de aldosteron prin creșterea concentrației plasmatice de K^+, care stimulează direct zona glomerulară a corticosuprarenalei.

Rolul rinichiului în echilibrul acido-bazic

Eliminarea urinară a hidrogen-ionilor, sodiului, potasiului, bicarbonatului, fosfatului, clorurii de amoniu, este modificată în funcție de statusul acido-bazic al organismului. În acidoza gazoasă, de exemplu CO_2 plasmatic pătrunde în exces în celula epitelială a nefronului, unde se combină cu apa și, în prezența anhidrazei carbonice, generează acid carbonic. Acesta se descompune în CO_3H^- și H^+. H^+ apare în lumenul tubular transportat printr-o pompă. Aici înlocuiește Na din PO_4NHa_2 transformîndu-l în fosfat monosodic (PO_4H_2Na), ca și Na din CO_3HNa, transformîndu-l în acid carbonic (CO_3H_2). CO_3H_2 se descompune în H_2O și CO_2, devenind indiferent pentru pH-ul urinei tubulare. În acidoză excesul de H^+ din tubi formează mai mult acid carbonic. Acest proces are loc tot prin intermediul anhidrazei carbonice, ce aderă de marginea „în perie" a polului epitelial apical. TD nu posedă anhidrază carbonică. Din această cauză CO_3H_2 se disociază în H^+ și CO_3H^-, acidifiind urina. Astfel se explică acidifierea urinei în TC (fig. 6.25).

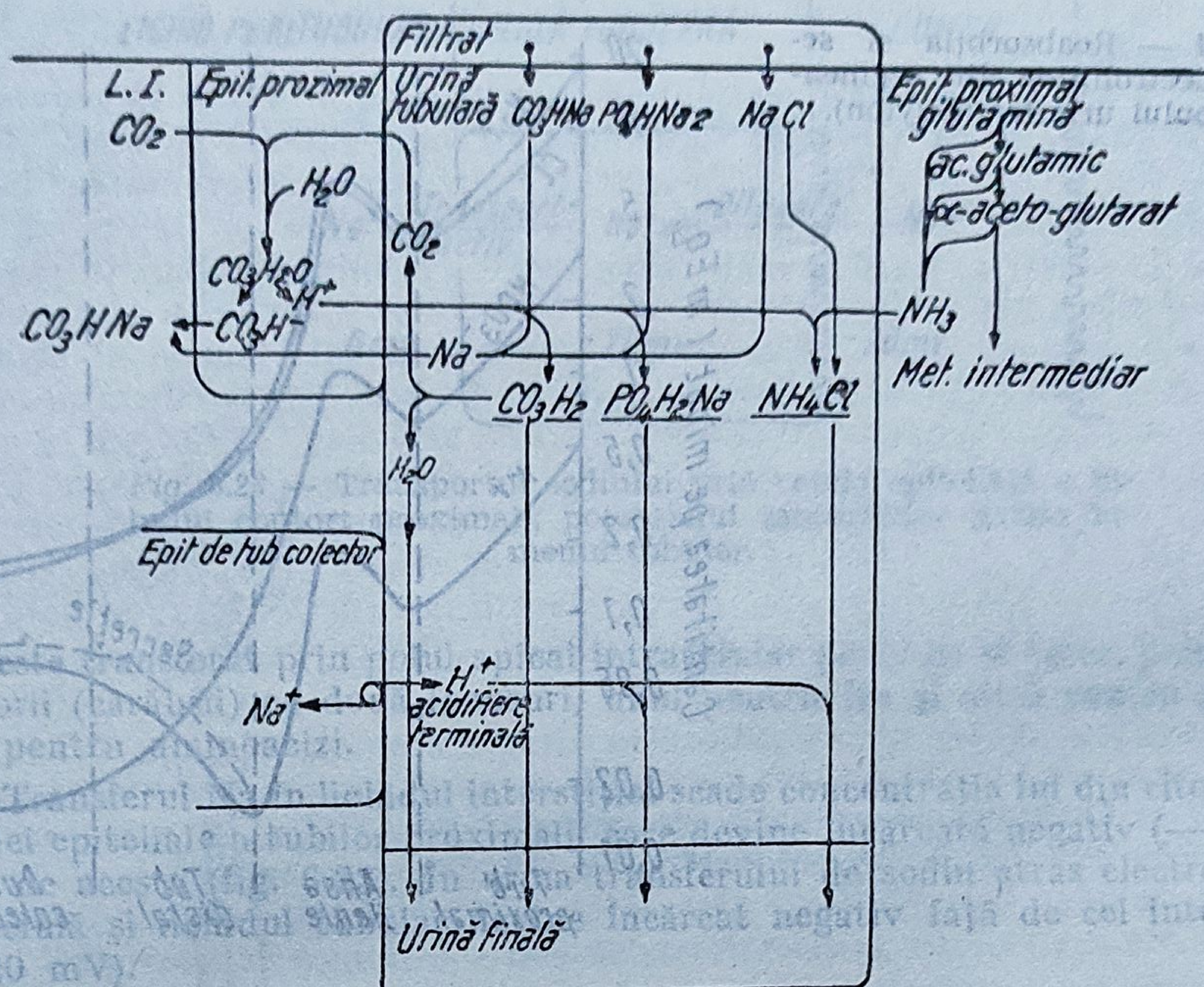


Fig. 6.25 — Participarea nefronului la eliminarea de H^+.

Excesul de H^+ din tubi favorizează reabsorția de Na eliberat din fosfat și bicarbonat ca și din NaCl. Na pătrunde în celula epitelială și apare în plasmă unde se combină cu CO_3H^- rezultînd bicarbonatul de sodiu, ce tamponează aciditatea plasmatică. Clorul din NaCl pătruns în nefron se combină cu NH, ce provine din glutamină și acid glutamic și din alți aminoacizi și se elimină sub forma de clorură de amoniu. Glutamina eliberează NH_3 și devine acid glutamic, care eliberează un nou NH_3. Acidul glutamic se transformă în acid alfa-cetoglutaric și intră în metabolismul intermediar al celulelor epiteliale. NH_3 se combină cu H^+ formînd NH_4^+ ce se transformă în clorură de amoniu (NH_4Cl) eliminată prin urină.

Pe aceste căi excesul de hidrogen-ioni este eliminat prin urină, unde este transportat. Urina devine totuși mai acidă. În alcaloză se elimină mai mult bicarbonat de sodiu și fosfat disodic și pH-ul urinar crește. Rinichiul participă astfel la homeostazia acido-bazică prin eliminarea de H^+-ioni, mai mulți în acidoză, mai puțini în alcaloză. Expresia acestei participări este variația pH-ului urinar între 4,5 și 8. Acidifierea excesivă a urinei care ar afecta excreția renală este împiedicată de intervenția în nefron a reacțiilor amintite. Deci rinichiului îi revine alături de plămîn un rol important în echilibrarea acido-bazică.

În TP, CO_3H^- se transformă în acid carbonic cu ajutorul H^+ de origine epitelială, transferat printr-o pompă. Acesta este apoi rapid disociat în CO_2 și H_2O, primul fiind reabsorbit prin difuziune, apa fiind eliminată prin urină. În acidoză excesul de H^+ din tubi formează mai mult acid carbonic. Acest proces are loc tot prin intermediul anhidrazei carbonice, ce aderă de mar-

ginea „în perie" a polului epitelial apical. TD nu posedă anhidrază carbonică. Din această cauză CO_3H_2 se disociază în H^+ şi CO_3H^-, acidifiind urina, astfel se explică acidifierea urinei în TC (vezi fig. 6.25).

Fosforul ce este eliminat în filtrat ca fosfat disodic se transformă prin excesul tubular de H^+ în fosfat monosodic, cu care se elimină în acidoză un exces de H^+. În filtrat proporţia între fosfatul monosodic şi disodic este de 1/5. În funcţie de prezenţa H^+ în urina tubulară, această proporţie se poate inversa pînă la 9/1. Excesul de H^+ este astfel înlăturat prin fixarea acestuia pe un acid slab. Sodiul înlocuit din fosfatul disodic este reabsorbit şi intră în poolul celui ce intervine pînă la urmă în formarea bicarbonatului plasmatic, care participă la sistemul tampon acid carbonic/bicarbonat.

Excreţia amoniacului şi participarea lui în echilibrul acido-bazic. Plasma ce parvine în glomerul conţine o cantitate mică de amoniac (NH_3). Se află însă în cantitate mare în tubii uriniferi şi în urina finală, sub formă de NH_3 sau de NH_4Cl. La mamifere amoniacul apare în tubii proximali, unde are loc şi un început de acidifiere urinară. A fost depistat în zona corticală renală, unde se află aceşti tubi. Cantitatea de NH_3 creşte în măsura în care urina înaintează în TP. Este secretat şi de TD şi TC. TP participă la formarea lui cu mai mult de jumătate. Concentraţia lui este în funcţie de aciditatea tubulară. Datorită difuzibilităţii mari, concentraţia tubulară de NH_3 este egală cu cea din lichidul interstiţial. NH_4Cl este produs în tubii uriniferi din NH_3. Prin combinare cu H^+, se formează NH_4, în cantitate cu atît mai mare cu cît în tubi există mai mulţi H^+, deci cu cît urina tubulară este mai acidă. NH_4^+ nu este însă liposolubil. Din această cauză odată format este „captat" în tubi şi este eliminat prin urină ca NH_4Cl, favorizînd astfel eliminarea în tubi în continuare de NH_3.

Contracurentul multiplicator

În TP se reabsoarbe 80% din apă, în funcţie de reabsorbţia activă a sodiului. Aceasta este reabsorbţia obligatorie de apă.

În porţiunea terminală a nefronului, în TC această reabsorbţie este însă reglabilă datorită hiperosmolarităţii interstiţiale din parenchimul în care pătrunde ansa Henle, ce atrage apa, şi a porilor (canalelor pentru apă) din TC care se deschid prin acţiunea hormonului antidiuretic (vasopresinei). Hiperosmolaritatea dinspre apexul zonei medulare interne, este creată de transferul activ al Na în porţiunea ascendentă a ansei Henle din tub în lichidul interstiţial. Acest proces stă la baza formării contracurentului multiplicator al concentraţiei de sodiu (Wirtz şi Hargitay, 1951).

Noţiunea de contracurent multiplicator a fost preluată din fizică, prin asemănare cu procedeul de contracurent ce este folosit în încălzire prin care aerul este introdus în cazane paralel cu furnalele încălzite, realizîndu-se o econmie de căldură.

Concomitent sodiul din lichidul interstiţial peritubular unde concentraţia lui este mare, este secretat în porţiunea descendentă a ansei Henle. În felul acesta spre apexul zonei medulare interne presiunea osmotică creşte atît în lichidul interstiţial cît şi în interiorul ansei la valori în jur de 1 200 mOsm/l. La procesul de creştere a concentraţiei osmotice concurează şi permeabilitatea scăzută faţă de apă pe care o prezintă porţiunea ascendentă a ansei

ginea „în perie" a polului epitelial apical. TD nu posedă anhidrază carbonică. Din această cauză CO_3H_2 se disociază în H^+ şi CO_3H^-, acidifiind urina, astfel se explică acidifierea urinei în TC (vezi fig. 6.25).

Fosforul ce este eliminat în filtrat ca fosfat disodic se transformă prin excesul tubular de H^+ în fosfat monosodic, cu care se elimină în acidoză un exces de H^+. În filtrat proporţia între fosfatul monosodic şi disodic este de 1/5. În funcţie de prezenţa H^+ în urina tubulară, această proporţie se poate inversa pînă la 9/1. Excesul de H^+ este astfel înlăturat prin fixarea acestuia pe un acid slab. Sodiul înlocuit din fosfatul disodic este reabsorbit şi intră în poolul celui ce intervine pînă la urmă în formarea bicarbonatului plasmatic, care participă la sistemul tampon acid carbonic/bicarbonat.

Excreţia amoniacului şi participarea lui în echilibrul acido-bazic. Plasma ce parvine în glomerul conţine o cantitate mică de amoniac (NH_3). Se află însă în cantitate mare în tubii uriniferi şi în urina finală, sub formă de NH_3 sau de NH_4Cl. La mamifere amoniacul apare în tubii proximali, unde are loc şi un început de acidifiere urinară. A fost depistat în zona corticală renală, unde se află aceşti tubi. Cantitatea de NH_3 creşte în măsura în care urina înaintează în TP. Este secretat şi de TD şi TC. TP participă la formarea lui cu mai mult de jumătate. Concentraţia lui este în funcţie de aciditatea tubulară. Datorită difuzibilităţii mari, concentraţia tubulară de NH_3 este egală cu cea din lichidul interstiţial. NH_4Cl este produs în tubii uriniferi din NH_3. Prin combinare cu H^+, se formează NH_4, în cantitate cu atît mai mare cu cît în tubi există mai mulţi H^+, deci cu cît urina tubulară este mai acidă. NH_4^+ nu este însă liposolubil. Din această cauză odată format este „captat" în tubi şi este eliminat prin urină ca NH_4Cl, favorizînd astfel eliminarea în tubi în continuare de NH_3.

Contracurentul multiplicator

În TP se reabsoarbe 80% din apă, în funcţie de reabsorbţia activă a sodiului. Aceasta este reabsorbţia obligatorie de apă.

În porţiunea terminală a nefronului, în TC această reabsorbţie este însă reglabilă datorită hiperosmolarităţii interstiţiale din parenchimul în care pătrunde ansa Henle, ce atrage apa, şi a porilor (canalelor pentru apă) din TC care se deschid prin acţiunea hormonului antidiuretic (vasopresinei). Hiperosmolaritatea dinspre apexul zonei medulare interne, este creată de transferul activ al Na în porţiunea ascendentă a ansei Henle din tub în lichidul interstiţial. Acest proces stă la baza formării contracurentului multiplicator al concentraţiei de sodiu (Wirtz şi Hargitay, 1951).

Noţiunea de contracurent multiplicator a fost preluată din fizică, prin asemănare cu procedeul de contracurent ce este folosit în încălzire prin care aerul este introdus în cazane paralel cu furnalele încălzite, realizîndu-se o economie de căldură.

Concomitent sodiul din lichidul interstiţial peritubular unde concentraţia lui este mare, este secretat în porţiunea descendentă a ansei Henle. În felul acesta spre apexul zonei medulare interne presiunea osmotică creşte atît în lichidul interstiţial cît şi în interiorul ansei la valori în jur de 1 200 mOsm/l. La procesul de creştere a concentraţiei osmotice concurează şi permeabilitatea scăzută faţă de apă pe care o prezintă porţiunea ascendentă a ansei

Henle. Prin retenția de apă, în ansa ascendentă presiunea osmotică scade treptat spre zona corticală, la joncțiunea cu tubii distali urina devenind hipotonă (fig. 6.26). Contracurentul multiplicator al concentrației de Na, ce constă în transportul lui intratubular în porțiunea descendentă a ansei Henle și în lichidul interstițial din cea ascendentă, creează o presiune osmotică mare în zona apicală a piramidei Malpighi.

Transportul activ al sodiului în LI în porțiunea ascendentă a ansei Henle antrenează și ionii de clor. După unii transportul de clor este activ și sodiul îl urmează pasiv. Totuși faptul că în ansa Henle se află cea mai mare concentrație din nefron de ATP-ază Na/K dependentă pledează pentru primul mecanism. Intervenția acestei ATP-aze explică și concentrația intratubulară mare de K în porțiunea ascendentă. În porțiunea ascendentă a ansei crește și concentrația de H^+, reținut de încărcarea negativă produsă de reabsorbția de Na^+. Aceasta ajută și retenția intratubulară de K^+.

Hiperosmolaritatea interstițială apicală crescută prin contracurentul multiplicator determină și reabsorbția apei din TD. Raebsorbția apei este condiționată de deschiderea canalelor pentru apă produsă de hormonul antidiuretic (HAD) prin care este atrasă în lichidul interstițial (fig. 6.27). Apa este transferată prin canale care o deservesc exclusiv. În măsura în care tubul colector coboară în zona medulară, cantitatea de urină pe care o conține diminuă. Este reabsorbit astfel încă 4 % din filtratul urinar, ceea ce realizează o reabsorbție totală de 99 % a apei filtrate. În condiții extreme prin intervenția

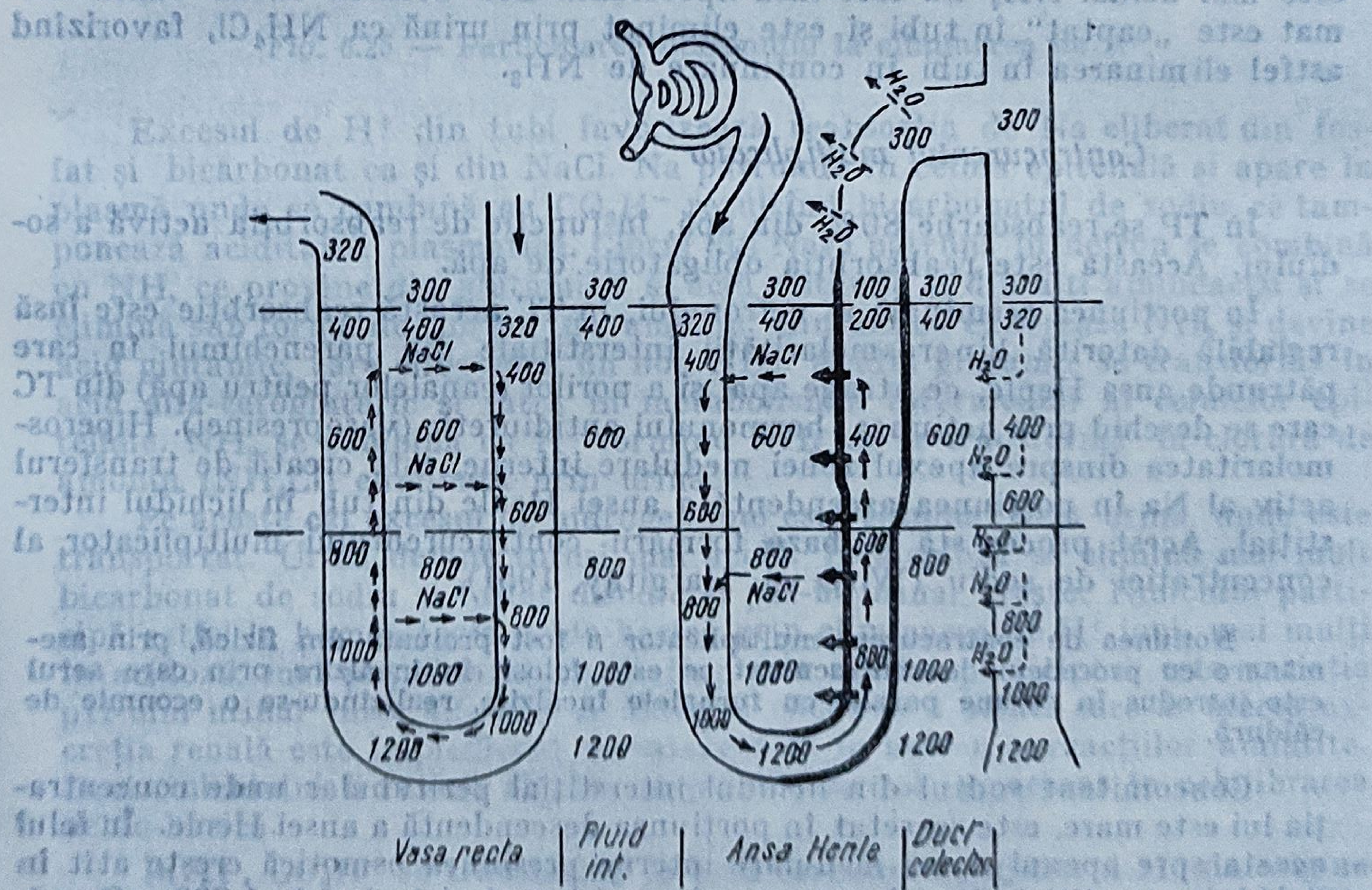
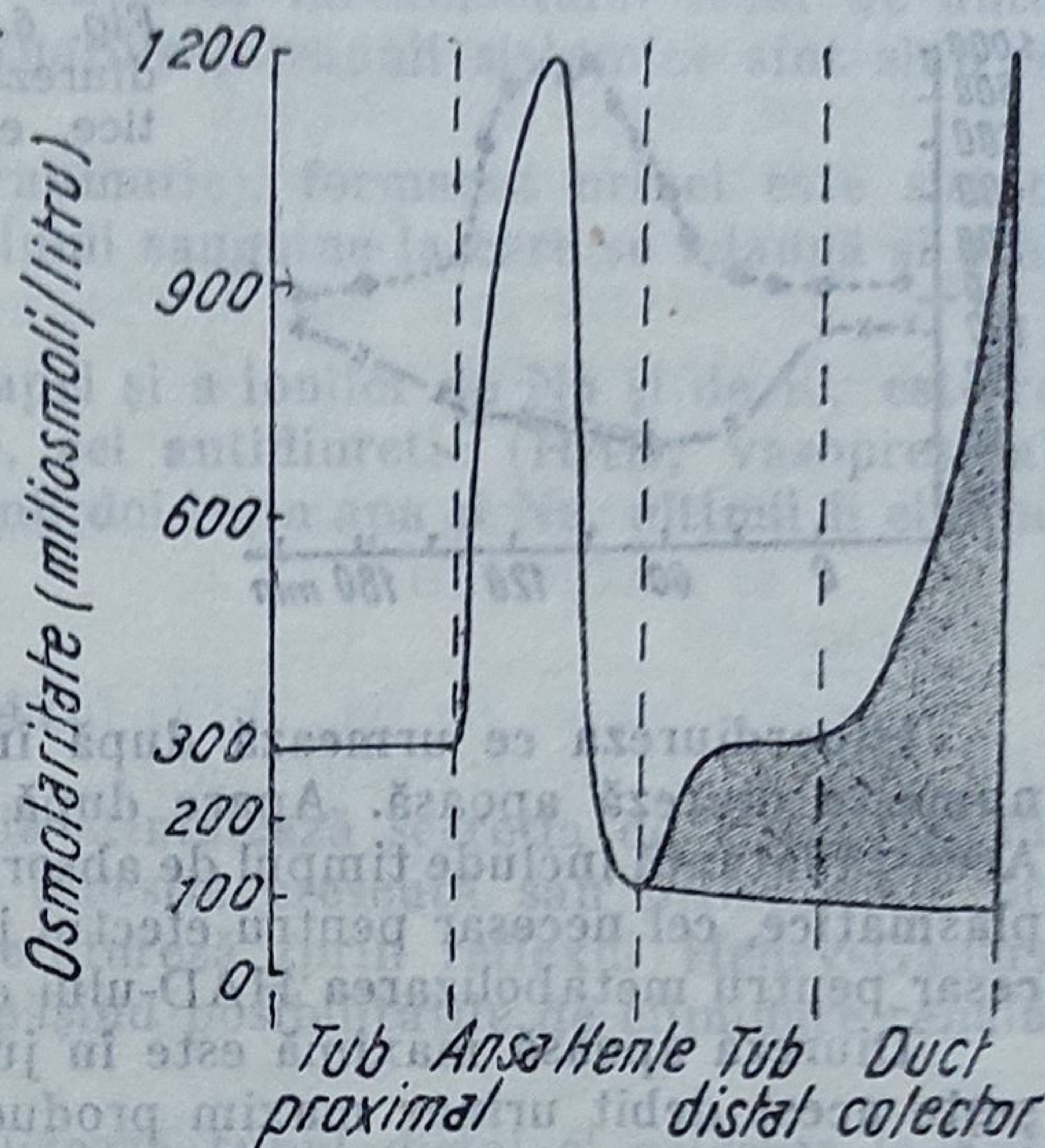


Fig. 6.26 — Presiunea osmotică și transportul sodiului în ansa Henle, tubul contort distal, tubul colector, lichidul interstițial și *vasa recta* (Guyton).

Fig. 6.27 — Zona de influență a HAD asupra osmolarității (Guyton).



unui exces de HAD, poate fi reabsorbit 99,7% din filtrat, urina finală ajungînd la cantități foarte mici. Totodată presiunea ei osmotică poate ajunge prin concentrarea diferitelor componente la valori extreme de 1 400 mOsm/l. În absența HAD epiteliulTC devine impermeabil prin reținerea apei, presiunea osmotică a urinei scade pînă la 30 mOsm/l și diureaza crește foarte mult.

Concentrația crescută de sodiu spre porțiunea apicală a zonei medulare este susținută de *vasa recta*, ce este un *schimbător în contracurent* care însoțește ansa Henle. Aceasta are un rol pasiv și intervine în menținerea concentrației doar prin faptul că nu poate transporta în circulație decît o cantitate mică de sodiu. Prin acest contracurent în ansa descendentă sodiul pătrunde în *vasa recta*, din cauza concentrației mari în lichidul interstițial. În cea ascendentă părăsește *vasa recta*. Apa părăsește ansa descendentă și pătrunde în ansa ascendentă. În felul acesta solvenții recirculă în *vasa recta* menținîndu-se în concentrație mare ceea ce menține concentrația mare și a lichidului interstițial. La intrarea în zona medulară plasma din ansa Henle are o presiune de 300 mOsm/l, cînd o părăsește aceasta este de 325 mOsm/l.

În practica clinică, concentrația osmotică este indicată, cu o anumită aproximație, de densitatea urinei, care variază între 1 035 și 1 005.

Capacitatea rinichiului de a elimina o urină cu o densitate mai mare sau mai mică, cu o concentrație mai mare sau mai mică de săruri minerale, poate fi urmărită prin *proba de diluție și concentrație* a lui Volhard. Aceasta constă din administrarea unei cantități mari de lichid (1,5 l în decurs de o oră). În mod normal toată apa ingerată se elimină în decurs de patru ore, în primele două ore mai mult de jumătate. Primele porțiuni de urină eliminată au o densitate mai mică. Prin lipsa aportului de apă se elimină urină puțină, cu densitate și osmolaritate mare. În anumite afecțiuni (scleroză renală), urina este diluată (cu densitatea în jur de 1 010) chiar cînd cantitatea de lichid ingeratăs este mică (izostenurie), pentru că rinichiul nu mai este capabil să concentreze urina.

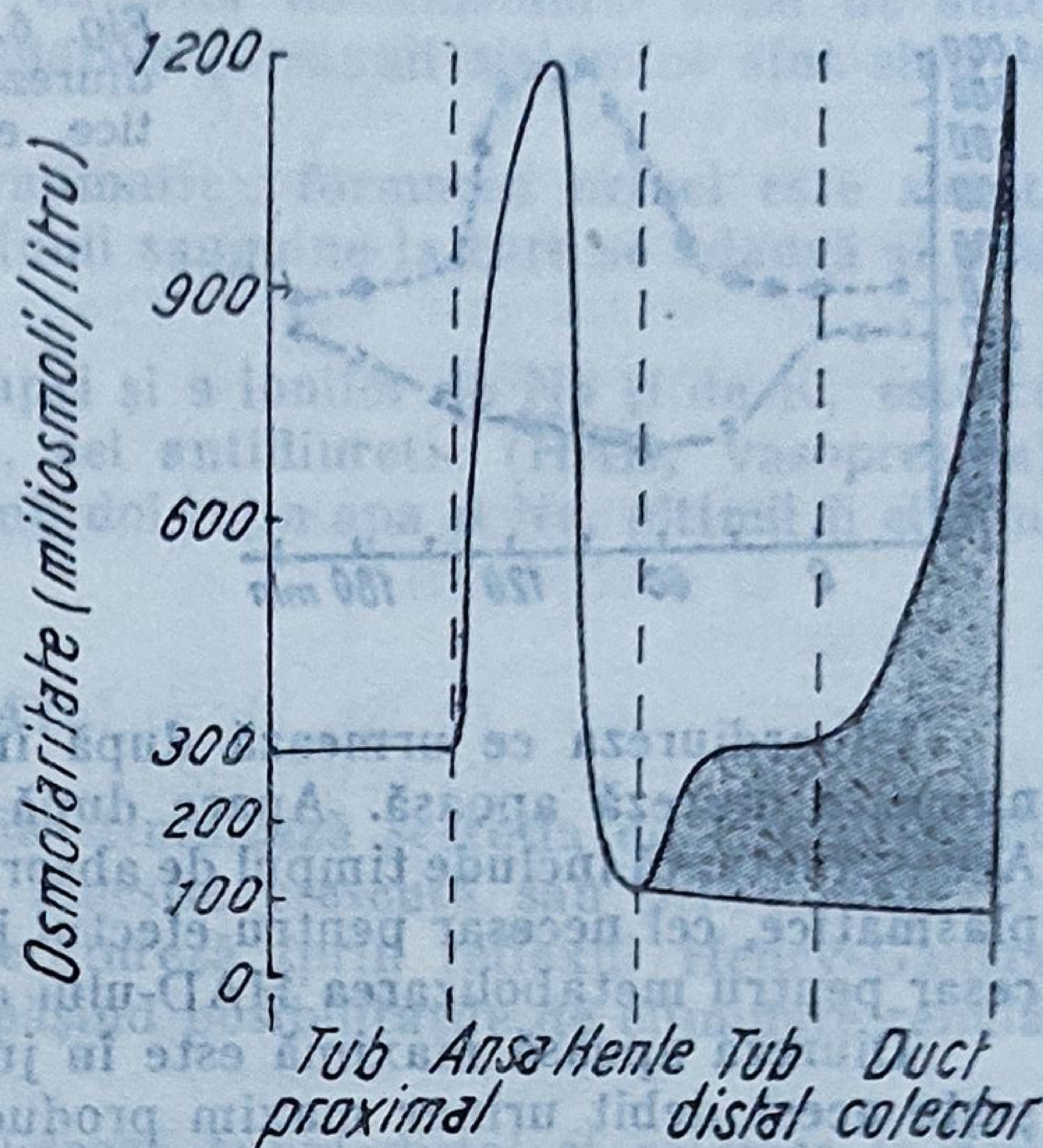


Fig. 6.27 — Zona de influență a HAD asupra osmolarității (Guyton).

unui exces de HAD, poate fi reabsorbit 99,7% din filtrat, urina finală ajungînd la cantități foarte mici. Totodată presiunea ei osmotică poate ajunge prin concentrarea diferitelor componente la valori extreme de 1 400 mOsm/l. În absența HAD epiteliulTC devine impermeabil prin reținerea apei, presiunea osmotică a urinei scade pînă la 30 mOsm/l și diureaza crește foarte mult.

Concentrația crescută de sodiu spre porțiunea apicală a zonei medulare este susținută de *vasa recta*, ce este un *schimbător în contracurent* care însoțește ansa Henle. Aceasta are un rol pasiv și intervine în menținerea concentrației doar prin faptul că nu poate transporta în circulație decît o cantitate mică de sodiu. Prin acest contracurent în ansa descendentă sodiul pătrunde în *vasa recta*, din cauza concentrației mari în lichidul interstițial. În cea ascendentă părăsește *vasa recta*. Apa părăsește ansa descendentă și pătrunde în ansa ascendentă. În felul acesta solvenții recirculă în *vasa recta* menținîndu-se în concentrație mare ceea ce menține concentrația mare și a lichidului interstițial. La intrarea în zona medulară plasma din ansa Henle are o presiune de 300 mOsm/l, cînd o părăsește aceasta este de 325 mOsm/l.

În practica clinică, concentrația osmotică este indicată, cu o anumită aproximație, de densitatea urinei, care variază între 1 035 și 1 005.

Capacitatea rinichiului de a elimina o urină cu o densitate mai mare sau mai mică, cu o concentrație mai mare sau mai mică de săruri minerale, poate fi urmărită prin *proba de diluție și concentrație* a lui Volhard. Aceasta constă din administrarea unei cantități mari de lichid (1,5 l în decurs de o oră). În mod normal toată apa ingerată se elimină în decurs de patru ore, în primele două ore mai mult de jumătate. Primele porțiuni de urină eliminată au o densitate mai mică. Prin lipsa aportului de apă se elimină urină puțină, cu densitate și osmolaritate mare. În anumite afecțiuni (scleroză renală), urina este diluată (cu densitatea în jur de 1 010) chiar cînd cantitatea de lichid ingerată este mică (izostenurie), pentru că rinichiul nu mai este capabil să concentreze urina.

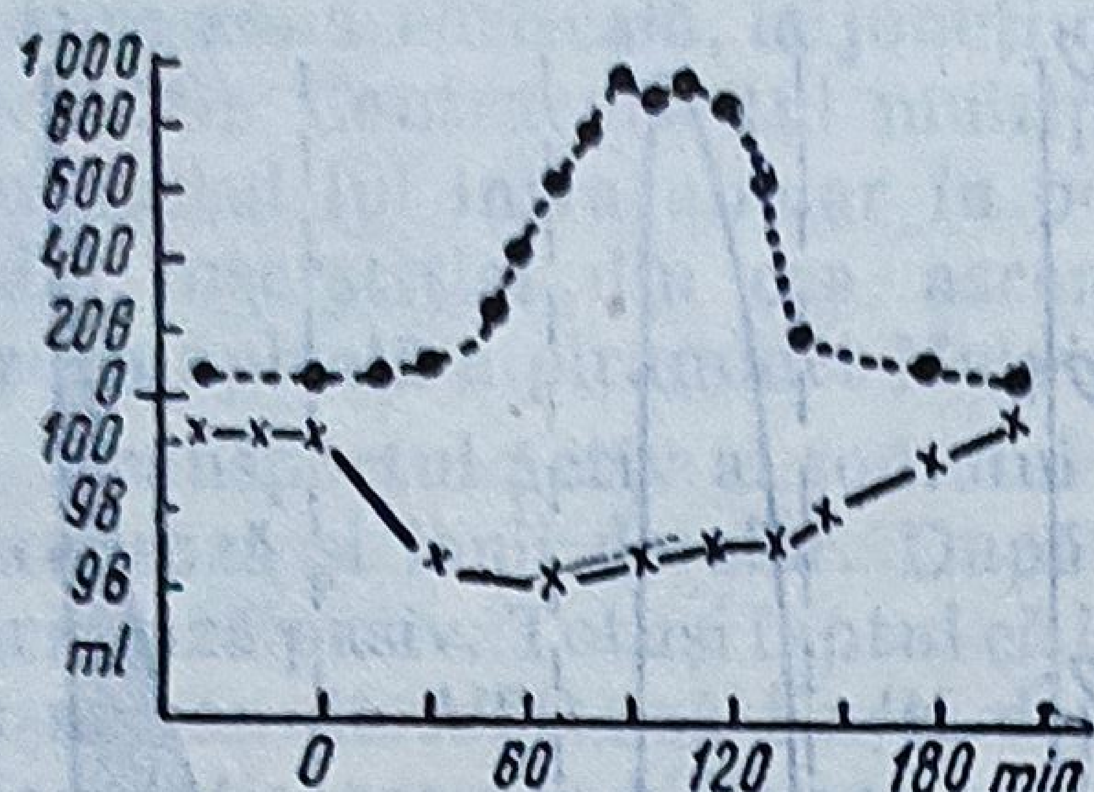


Fig. 6.28 — Ingerarea a 1 500 ml apă mărește diureza (—.—.—) ca urmare a diluției plasmatice, exprimată în concentrație de clor (x-x-) din (Starling și Evans, 1962).

Hiperdiureza ce urmează după ingestia unei cantități mari de apă se numește diureză apoasă. Apare după 15 minute de la ingestie (fig. 6.28). Această latență include timpul de absorbție al apei, de scădere a osmolarității plasmatice, cel necesar pentru efectul inhibitor pe secreția de HAD și cel necesar pentru metabolizarea HAD-ului circulant.

Diureza apoasă maximă este în jur de 16 ml/min. O ingestie ce depășește acest debit urinar maxim produce hipoosmolaritate iar celulele se îmbibă cu apă. Se produce astfel o intoxicație cu apă.

Cantitatea de urină eliminată în 24 ore, dacă se consideră un debit de urină de 1,25 ml/min, este de 1,8 l. Ziua se elimină mai multă urină decît noaptea. În anumite afecțiuni (scleroză renală), cantitatea de urină eliminată ziua și noaptea se egalează sau aceasta din urmă este chiar mai mare (nicturie). În clinostatism și în special în imersie, debitul urinar crește datorită hiposecreției de HAD și de aldosteron și hipersecreției de factori natriuretici, reacții ce fac parte din reflexul Henry-Gauer.

Clearance-ul osmotic și apa liberă. Rinichiul elimină o cantitate de substanțe ce leagă apa osmotic. Curățirea plasmei de substanțe active osmotice poate fi determinată după formula *clearance*-ului care aplicată în acest caz devine

$$Cl_{osm} = \frac{U_{osm} \times V}{P_{osm}}$$

în care U_{osm} = osmolaritatea urinei, V = volumul urinei, P_{osm} = osmolaritatea plasmei.

Dacă osmolaritatea plasmei este egală cu cea a urinei, *clearance-ul* osmotic devine egal cu volumul urinei eliminate într-un minut și exprimă cantitatea de plasmă care a fost curățită complet de substanțe osmoactive. Dacă concentrația osmotică a urinei este mai mică înseamnă că urina conține și apă liberă, iar dacă este mai mare urina conține un deficit de apă liberă. Cînd urina este hipotonă ea conține astfel apă legată osmotic + apă liberă.

REGLAREA ELIMINĂRII DE APĂ, SODIU ȘI POTASIU

Eliminarea apei prin rinichi depinde de valoarea filtratului și de reabsorbția tubulară. Filtrarea glomerulară este reglată prin inervația simpatică, în corelație cu angiotensina II, care o influențează prin vasomotricitatea glomerulară și motricitatea mesangiului. Rolul sistemului nervos parasimpatic este necunoscut. Sistemul nervos vegetativ influențează eliminarea urinei și prin

afectarea presiunii sistemice. Totuşi, datorită mecanismului local de autoreglare a presiunii în glomeruli, fluctuaţiile presiunii sistemice sînt slab reproduse la acest nivel.

În anumite circumstanţe (şoc traumatic), formarea urinei este sistată (anurie reflexă) datorită scăderii presiunii sanguine la care se adaugă şi o hipersecreţie de hormon antidiuretic.

La nivelul nefronilor eliminarea apei şi a ionilor de Na şi de K, este reglată hormonal de hormoni volemici, cel antidiuretic (HAD, vasopresina), aldosteron şi factorii natriuretici. Primii doi reţin apa şi Na, ultimii îi elimină în exces.

Reglarea diurezei prin HAD

Hiperosmolaritatea şi hipovolemia stimulează secreţia de HAD, iar hipoosmolaritatea o inhibă, ca după o ingestie crescută sau prin imersie ori clinostatism, ce sînt urmate de hiperdiureză (prin reflexul Henry-Gauer). Dacă aportul de apă este excesiv, depăşind posibilităţile de eliminare renală, are loc intoxicaţia cu apă.

Hormonul antidiuretic permeabilizează tubul distal şi colector la apă, proces în care a fost implicată hialuronidaza, a cărei concentraţie în urină o creşte. La acest efect participă AMP-ul ciclic, care iniţiază modificări enzimatice încă imprecis conturate şi în final deschide canalele pentru apă. Localizarea acţiunii HAD reiese din prezenţa iodului marcat (I^{131}) introdus prin extracte de hipofiză posterioară în tubul distal şi colector şi absenţa lui în ansa Henle.

Aldosteronul

Eliminarea sodiului este reglată de aldosteron, principalul hormon mineralocorticoid, care îi stimulează reabsorbţia la nivelul tubilor distali şi a celor colectori, reţinînd concomitent şi Cl^-. Nu are efect la nivelul tubilor proximali. Printr-o secreţie mare de aldosteron, eliminarea renală a sodiului poate fi redusă la cîteva miligrame zilnic sau practic poate chiar să dispară din urina finală. Dimpotrivă în absenţa aldosteronului se pot pierde zilnic pînă la 30 g de NaCl. Hipersecreţia de aldosteron este urmată de hipernatremie, hipervolemie şi hipertensiune. Aldosteronul creşte eliminarea urinară de K^+ şi de H^+ prin schimb ionic cu Na^+ reabsorbit. Excesul de H^+ eliminat şi de bicarbonat ce apare consecutiv în plasmă produc alcaloză. O acţiune asemănătoare, mai slabă, o au şi glucocorticoizii (cortizolul, cortizonul). Este stimulat pe diferite căi. Expansiunea volemică centrală îi inhibă secreţia.

Factorii atriali natriuretici

Expansiunea urechiuşei drepte şi stîngi stimulează secreţia factorilor natriuretici (FNA) (atriopeptina), sintetizaţi de celulele miocardice (cardiocite) cu proprietăţi endocrine (Needleman şi colab., 1985). Scad volemia prin creşterea eliminării urinare de sodiu. Produc vasodilataţie, au deci efect hipotensiv. Administrarea de FNA a fost şi propusă în terapia hipertensiunii arteriale. Cresc concomitent eliminarea de Cl. Stimulează, mai slab, şi excreţia de K. Sînt hipotensivi şi prin inhibarea secreţiei de aldosteron, de HAD şi

de renină, ca și a senzației de sete. Există și FN secretați din nucleul periventricular antero-ventral din hipotalamus, unde prezența lor a fost identificată prin reacții imunologice.

În rinichi există receptori specifici pentru FNA, în glomeruli și în papilă. Mecanismul prin care produce hiperdiureză și natriurie este deci extratubular. Acționează prin GMPc. Produc vasodilatație și la nivel renal, scăzînd rezistența vasculară.

ELIMINAREA RENALĂ DE CALCIU, FOSFAT INORGANIC ȘI MAGNEZIU

Între eliminarea de Ca, Mg și fosfați inorganici (P_i) există anumite relații, între Ca și Mg din cauza calității lor de cationi bivalenți, între Ca și P_i datorită efectului invers pe care îl are parathormonul (PTH), asupra eliminării lor : scade pe prima și o crește pe a fosfaților. Calcitonina crește atît eliminarea de Ca cît și de P_i.

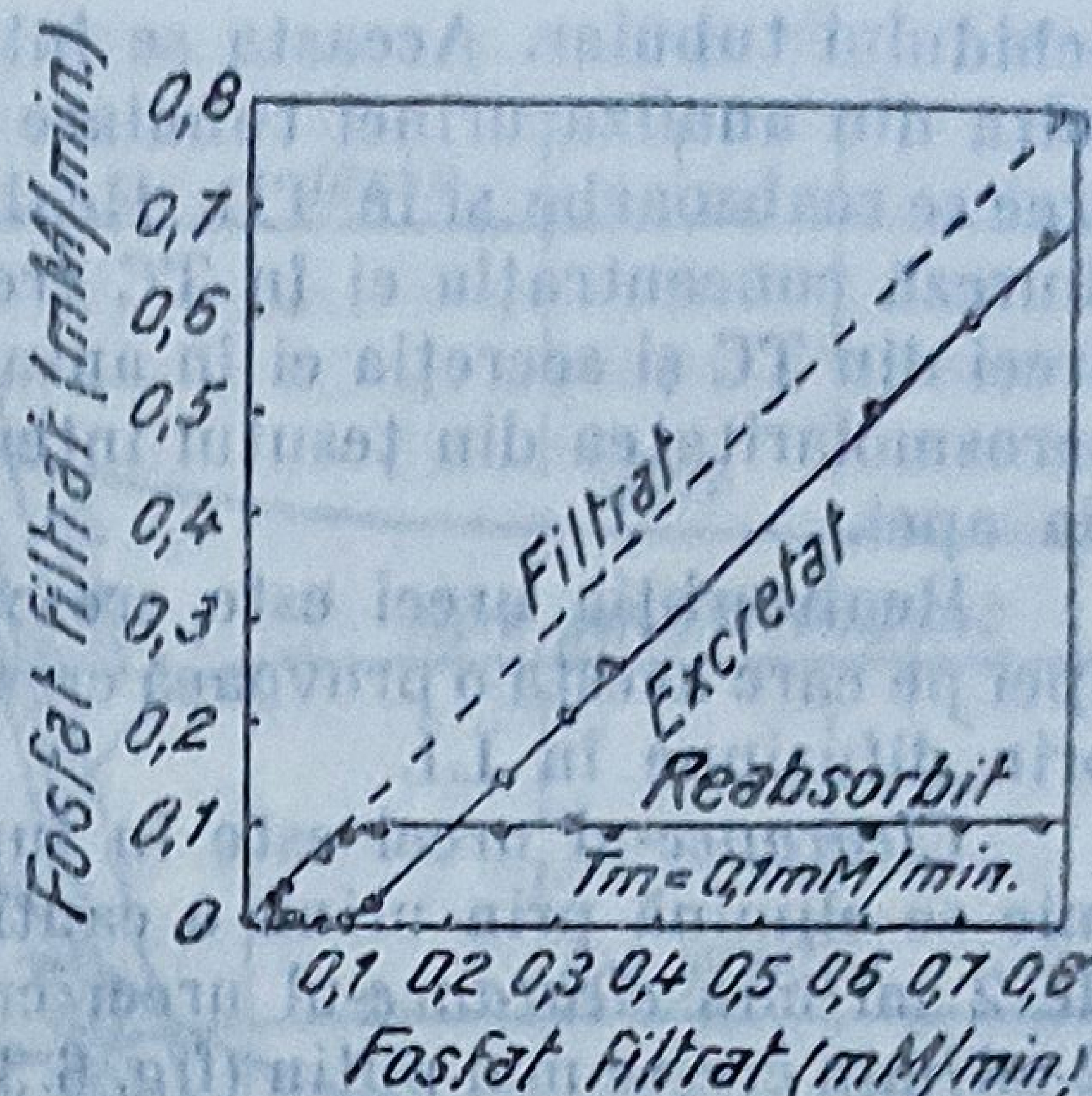
Calciul din filtrat provine din cel difuzabil din plasmă (nelegat de proteine). Cantitatea de Ca difuzibil ce parvine în filtrat este egală cu concentrația lui plasmatică (5 mg/dl) relatată la valoarea filtratului (125 ml), deci de 6,25 mg/min în decurs de 24 ore (60×26) această cantitate va fi de 9 000 mg sau 9 g. Concentrația de Ca este ceva mai mică în filtrat decît în plasmă datorită calității lui de cation (conform raportului Donnan). Calciul se reabsoarbe în jur de 98%, urina definitivă eliminînd astfel 2% din cel filtrat (180 mg). În TP se reabsoarbe cca 60% din care 20% activ cu ajutorul unei ATP-aze Na/Ca, în porțiunea largă a ansei ascendente cca 10% cu ajutorul unei ATP-aze Ca, stimulată de parathormon, în TD 10—15% sub influența vitaminei D_2 ; în TC se reabsoarbe 5%. Reabsorbția crește odată cu cantitatea lui din tubii uriniferi, pînă la o valoare peste care se devarsă.

Fosfatul inorganic (PO_4H^-). Concentrația lui în filtrat este mai mare ca cea plasmatică (1,09) conform raportului Donnan, deoarece este un anion. Filtratul este încărcat, din cauza lipsei albuminelor, pozitiv față de plasmă. Este fixat abia 10% de proteinele plasmatice (datorită sarcinii negative). Încărcarea lui glomerulară poate fi de asemenea calculată după concentrația P_i difuzabil din plasmă și din valoarea filtratului glomerular. Pe această cale poate fi calculată și cantitatea eliminată în urină pe minut sau în 24 h. În nefron se reabsoarbe 85% din P_i, ajungînd în urină 15%. Cea mai mare parte se resoarbe în TP, restul în ansa Henle, în TD și în TC. Tm_{P_i} variază cu debitul filtrat, scăzînd în supraîncărcare. Sub limita unei concentrații plasmatice din ultrafiltrat, P_i este în întregime reabsorbit, neapărînd în urină finală (fig. 6.29). Este deci o substanță cu prag renal de eliminare.

Reglarea secreției de Ca și de fosfor. Creșterea calcemiei este urmată de o eliminare urinară crescută. În afară de aceasta excreția urinară de calciu este influențată de parathormon (PTH) și de calcitonină (CT), primul secretat de glandele paratiroide, cea din urmă de celulele clare C parafoliculare din tiroidă și din timus.

Parathormonul hormon hipercalcemiant, scade excreția urinară de Ca^{++}, concomitent cu un efect de stimulare a absorbției lui intestinale și de mobilizare a calciului osos. În același timp PTH crește eliminarea urinară de fosfați inorganici. CT, hormon hipocalcemiant, are pe Ca un efect invers. Crește deci excreția renală de Ca. O crește concomitent și pe cea de fosfați.

Fig. 6.29 — Eliminarea fosfaților (Pitts).



Magneziul este reținut sau eliminat prin tubii uriniferi în funcție de concentrația lui în plasmă și de capacitatea de transport a epiteliului. Alte mecanisme de reglare a eliminării sînt puțin cunoscute. Eliminarea lui urinară este corelată cu a potasiului, ambii fiind cationi și cu concentrație predominant intracelulară.

Na^+, K^+, Ca^{++}, Mg^{++}, Cl^-, CO_3H^-, PO_4H^- sînt reținuți în organism în măsura necesităților. Au în general, un *clearance* mic, fiind substanțe necesare organismului.

PRODUȘII FINALI AI METABOLISMULUI PROTEIC

Ureea. Produșii finali principali ai metabolismului proteic sînt ureea, acidul uric și creatinina, substanțe azotate neproteice. Ureea provine prin ciclul Krebs-Henseleit, prin fixarea amoniacului, fiind deșeul major al metabolismului proteic și cel mai important component al urinei. Azotul urinar din uree reprezintă 85—90% din cel total neproteic. Concentrația ureei plasmatică este în jur de 28 mg/dl. Înseamnă că încărcarea filtratului glomerular (IFG) cu uree va fi de 35 mg/min (IFG = 28 × 1,25 = 35). În 24 ore se filtrează deci 35 × 60 × 24 = 50 400 mg uree = 50,4 g. La un *clearance* de 125, s-ar elimina 100% din cantitatea filtrată. Fiind însă de numai 75, eliminarea ei este de 60%. Se reabsoarbe deci 40% din cantitatea de uree filtrată. La cantitatea din filtrat de 50 000 g/24 ore și la o eliminare a ei de 60%, prin urina finală se elimină în 24 ore 30,24 g uree. Un calcul asemănător se poate face și pentru alte substanțe.

Ureea este solubilă în lipide și trece ușor prin membranele celulare, și deci prin ale nefronului. Datorită reabsorbției apei ureea din nefron se concentrează și astfel difuzează în lichidul interstițial peritubular. Transferul ei prin membranele tubulare este în relație cu concentrația din lichidul tubular și cel interstițial. Există însă o diferență de permeabilitate între diferitele segmente tubulare. TP este de 20 ori mai permeabil decît TD. În TP se reabsoarbe 80% din apă, ceea ce crește corespunzător concentrației ureei. La acest nivel (la șobolanii nediuretici) se reabsoarbe 50% din ureea filtrată. Cu toate acestea la nivelul TD încărcarea cu uree este aproximativ egală cu cea a filtratului glomerular. Înseamnă că în ansa Henle ureea se secretă, adică se adaugă

lichidului tubular. Aceasta se întîmplă în ansa subțire descendentă, cum rezultă din analiza urinei tubulare recoltate prin micropuncție. O cantitate de uree se reabsoarbe și în TD. Reabsorbția din TC este cea mai mare. În hipodiureză concentrația ei în TC crește datorită reabsorbției apei. Reabsorbția ureei din TC și secreția ei în ansa Henle contribuie, alături de Na și Cl, la hiperosmolaritatea din țesutul interstițial medular și în consecință la reabsorbția apei.

Reabsorbția ureei este crescută indirect de HAD, deoarece reabsorbția apei pe care acesta o provoacă crește concentrația de uree în TC și aceasta trece prin difuziune în LI.

Clearance-ul ureei este în funcție de debitul urinar. La un debit urinar mic se elimină prin urină o cantitate mică de uree. Pînă la un debit urinar de 2 ml/min *clearance*-ul ureei crește pînă la cca 75, odată cu fluxul. Peste 2 ml/min crește mai puțin (fig. 6.30). În insuficiența renală, cînd uremia crește, este deci necesar, pentru a se obține o scădere a acesteia, să se mențină o diureză mare. La un flux tubular mic se elimină abia 10—20% din ureea filtrată față de 50—70% la un flux mare.

Cantitatea de uree din plasmă variază fiziologic în funcție de cantitatea de proteine ingerate. Debitul urinar al ureei depinde de debitul fluxului urinar, dar și de concentrația ei plasmatică. Aceasta poate crește în afecțiuni renale pînă la 800 mg/dl. Valori în jur de 200 mg/dl plasmă (față de concentrația normală de 28 mg/dl) sînt mai des întîlnite.

Acidul uric. Rezultă din metabolizarea bazelor purinice. Capacitatea maximă de transport tubular ($Tm_{ac.ur}$) a acidului uric este mică. Se reabsoarbe 30% din cantitatea filtrată, față de apa care se reabsoarbe 99%, ceea ce explică concentrația lui urinară mare.

Clearance-ul acidului uric este de aproximativ 17. Este neprecis cunoscută contribuția separată a reabsorbției și secreției tubulare în realizarea acestuia. Sub influența unor medicamente eliminarea acidului uric poate crește foarte mult, ajungînd la un *clearance* ce poate deveni mai mare decît al inulinei. Nu se știe exact dacă efectul este datorat unui Tm scăzut (transportul are loc în TP), sau a unei secreții crescute. La un pH nu prea acid, acidul uric se află sub formă de urați (de amoniu, litiu, potasiu, ultimul fiind mai solubil). Fiind puțin solubil, aceștia se depun în calice, ca „nisip" urinar.

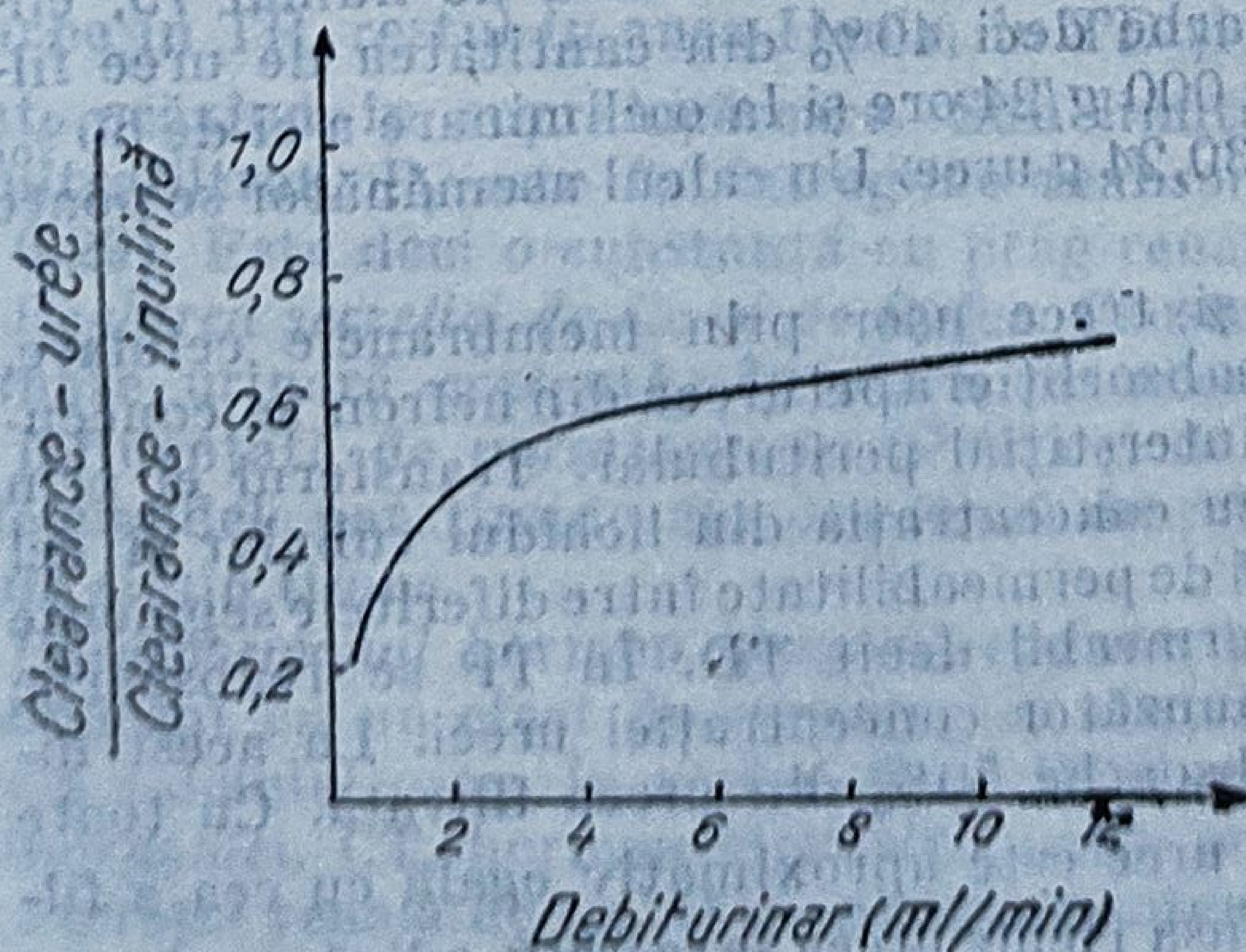
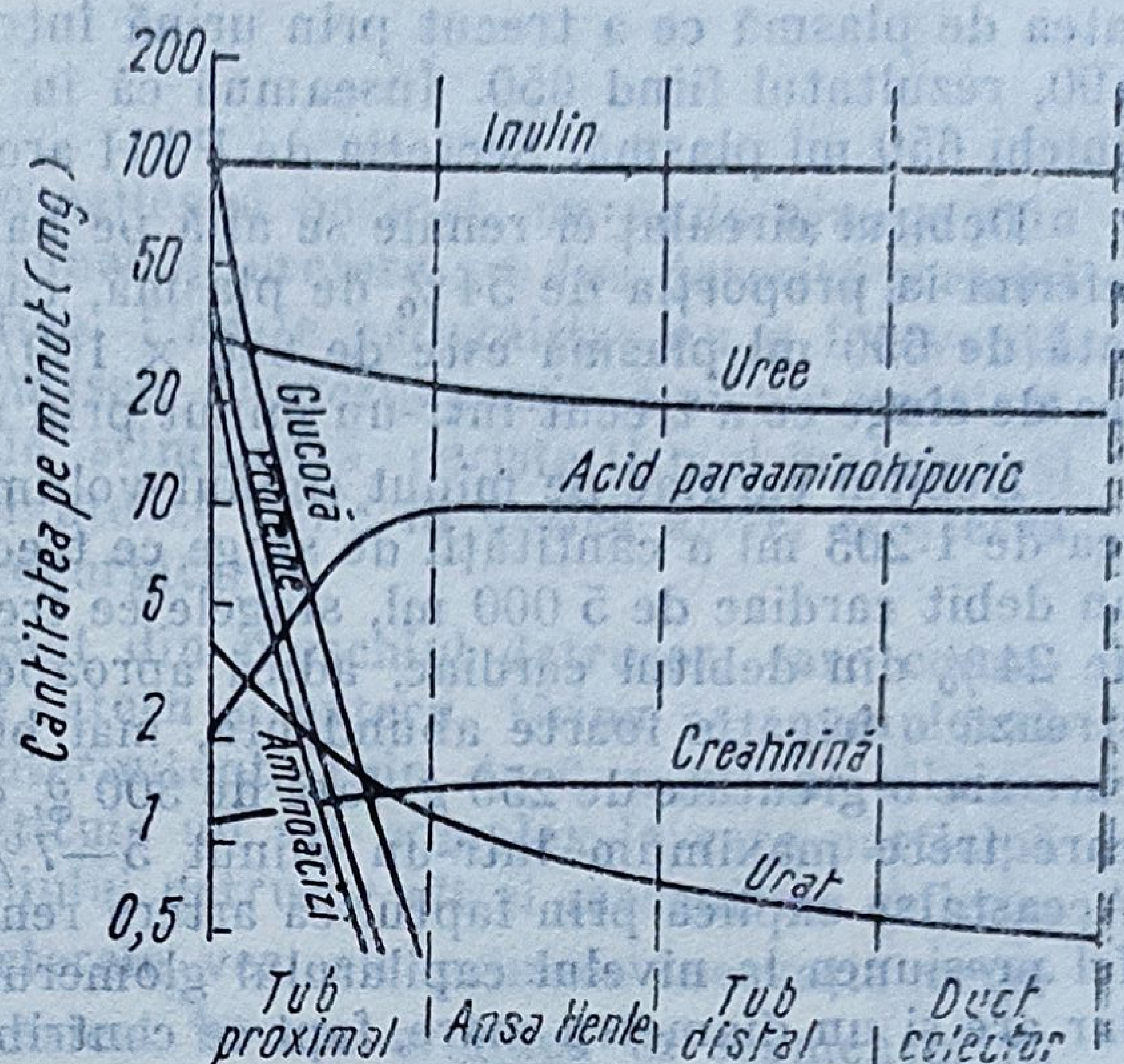


Fig. 6.30 — Clearance-ul ureei în funcție de valoarea filtratului glomerular.

Fig. 6.31 — Debitul diferitor componenţi urinari în segmentele tubilor uriniferi (Guyton).



Creatinina este anhidrida creatinei, deşeul ei metabolic. Creatinina filtrată în glomerul nu este reabsorbită la nici un nivel al tubilor uriniferi, dar este în schimb secretată (fig. 6.31), astfel cum rezultă şi din *clearance*-ul ei mai mare (de 178) decît al inulinei (de 125), cel din urmă caracteristic pentru o substanţă ce nu este nici reabsorbită şi nici filtrată. La cîine şi la alte specii creatinina se comportă ca şi inulina deoarece apare în urină în cantitae egală cu cea din filtratul glomerular. La om se adaugă prin secreţie tubulară, *clearance*-ul creatininei devenind superior celui inulinic.

În rinichi pot fi secretate şi substanţe exogene. Unele au un *clearance* foarte mare, ca penicilina, acidul paraaminohipuric (PAH) (de 585), sau diodrastul (substanţă radioopacă) (de 560), plasma sanguină ce trece prin rinichi fiind aproape complet curăţită de ele. În eliminarea lor se produce competiţie, ceea ce demonstrează intervenţia unor transportori comuni.

Secreţia tubulară a unor substanţe poate fi demonstrată şi histologic. De exemplu dacă se administrează roşu fenol acesta apare în epiteliul tubular (Marschall), fiind reţinut din sînge şi secretat prin celulele tubilor uriniferi în lumenul nefronului.

DEBITUL CIRCULAŢIEI RENALE

Proprietatea unor substanţe exogene de a se elimina foarte intens prin secreţie este folosită pentru calcularea debitului circulator renal. Printre acestea se numără diodrastul şi acidul paraaminohipuric (PAH). Ultimul este eliminat la trecerea prin rinichi aproape complet (90%). Coeficientul lui de epuraţie renală va exprima în consecinţă practic cantitatea de plasmă, şi, indirect, de sînge care a trecut prin rinichi în timp de un minut. Debitul circulaţiei poate fi astfel calculat din *clearance*-ul acidului paraaminohipuric. *Clearance*-ul acidului PAH este de aproximativ 585 ml. Înseamnă că în decurs de un minut 585 ml plasmă au fost epuraţi de acid PAH. Plasma nu este însă epurată complet de PAH ci în proporţie de 90%. Pentru a afla canti-

tatea de plasmă ce a trecut prin urină într-un minut se împarte deci 585 la 0,90, rezultatul fiind 650. Înseamnă că în timp de un minut au trecut prin rinichi 650 ml plasmă. Secreția de PAH are loc în TP.

Debitul circulației renale se află pe baza valorii hematocritului. Dacă ne referim la proporția de 54% de plasmă, cantitatea totală de sînge reprezentată de 650 ml plasmă este de 650 × 100/54 = 1 203/ml, care este cantitatea de sînge ce a trecut într-un minut prin rinichi.

Debitul cardiac pe minut (minut-volumul) este de 5 litri. Față de valoarea de 1 203 ml a cantității de sînge ce trece într-un minut prin rinichi și de un debit cardiac de 5 000 ml, sîngele ce trece într-un minut prin rinichi este de 24% din debitul cardiac, adică aproape a patra parte, ceea ce demonstrează o irigație foarte abundentă, mai bogată chiar decît a miocardului, care are o greutate de 250 g, față de 300 g, cît este greutatea rinichilor și prin care trece maximum într-un minut 5—7% din sîngele expulzat de cord. Aceasta se explică prin faptul că artera renală pleacă direct din aortă și astfel presiunea la nivelul capilarului glomerular este mare. Capilarul glomerular are și un diametru mare, fapt ce contribuie la o viteză mare de circulație.

Determinarea debitului circular renal furnizează date importante privind fiziologia, dar și patologia rinichiului. Se știe că ischemia renală în urma unei circulații deficitare produce hipertensiune prin intermediul reninei.

Cu ajutorul *clearance*-ului inulinic și a acidului paraamonihipuric se pot preciza starea de constricție și dilatație a vaselor aferente sau eferente glomerulare. Prin vasoconstricția vaselor eferente, *clearance*-ul inulinic este crescut, deoarece crește presiunea sîngelui în capilarele glomerulare, iar *clelearance*-ul PAH este scăzut deoarece scade debitul circulației renale. Scăderea valorilor ambelor *clearance*-uri exprimă o vasoconstricție a vasului aferent sau o circulație deficitară (scăderea presiunii sistemice).

Fracțiunea filtrată

Exprimă fracțiunea din plasmă ce a fost filtrată prin trecerea prin glomerul. Se calculează din raportul dintre filtruatul glomerular (125 ml/min) adică Cl_{In} și cantitatea de plasmă ce a trecut prin glomerul, adică $Cl_{PAH \times 0,9}$

$$FF = \frac{Cl_{In}}{Cl_{PAH \times 0,9}} = \frac{125}{650} = 0,19 = 19\%$$

Vasoconstricția arteriolei eferente, care crește presiunea capilară, crește filtratul glomerular (Cl_{In}) și scade debitul circulației renale (Cl_{PAH}). Fracțiunea filtrată devine astfel mai mare, de exemplu 200/600 = 0,33 = 33%.

Anuria. Funcția excretoare poate fi compromisă de afectarea rinichiului. Dacă eliminarea urinei este sistată (anurie) în organism se acumulează substanțe toxice care periclitează viața. Ca metode terapeutice, în anurie s-au folosit pentru eliminarea substanțelor toxice spălarea peritoneului sau spălarea intestinală. Astăzi se recurge la rinichiul artificial (Alwall), prin care se poate realiza o epurare plasmatică eficientă. Sîngele arterial (din radială) este trecut prin tuburi sau foi de celofan într-un recipient cu lichid de dializă. Electroliții, ureea etc. difuzează prin celofan și sîngele epurat este reintors în organism prin circulația venoasă. Rinichiul artificial poate fi aplicat un timp mai îndelungat, permițînd în unele cazuri restabilirea funcției excretoare renale. În același scop se efectuează și transplantul renal.

MICȚIUNEA

Urina de nefron este colectată în calice și bazinet, de unde ajunge prin uretere la vezica urinară. Înaintarea urinei în uretere are loc datorită presiuii din căile urinare și undelor peristaltice. Undele peristaltice au o frecvență de 3—6 /min și înaintează cu 2—3 cm/sec. Ureterul prezintă un automatism motor. Sistemul nervos parasimpatic stimulează peristaltismul ureteral și simpaticul îl inhibă. Ureterele se implantează oblic în vezică astfel creșterea presiunii intraveziculare împiedică regurgitarea.

Peretele vezicii urinare este format din mușchiul detrusor, care comunică cu uretra prin sfincterul vezical intern și extern. Urina se acumulează treptat în vezică, fiind eliminată intermitent, prin 4—6 micțiuni zilnice. Acumularea și eliminarea urinei constituie un act complex la care participă atît proprietățile intrinseci ale mușchiului detrusor cît și mecanisme reflexe.

Inervația vezicii. Vezica și sfincterele vezicale primesc inervație vegetativă și somatică. Parasimpaticul vezical își are originea în segmentul S_3 și într-o mai mică măsură în S_2 și S_4. Fibrele preganglionare ajung prin nervul pelvic (erigens) la plexul hipogastric inferior și apoi fac sinapsă neuronală în neuronii vegetativi din peretele vezical. Fibre scurte postganglionare transmit detrusorului excitația prin acetilcolină. Inervația simpatică a vezicii își are originea în coarnele laterale din segmentele lombare ale măduvei spinării. Sinapsa cu cel de al doilea neuron periferic are loc în ganglionul mezenteric inferior. Fibrele postganglionare ajung prin plexul hipogastric, unde se amestecă cu fibrele parasimpatice, la nivelul vezicii și al sfincterului intern. Sfincterul extern primește inervația somatică prin intermediul unor ramuri din nervul rușinos (fig. 6.32).

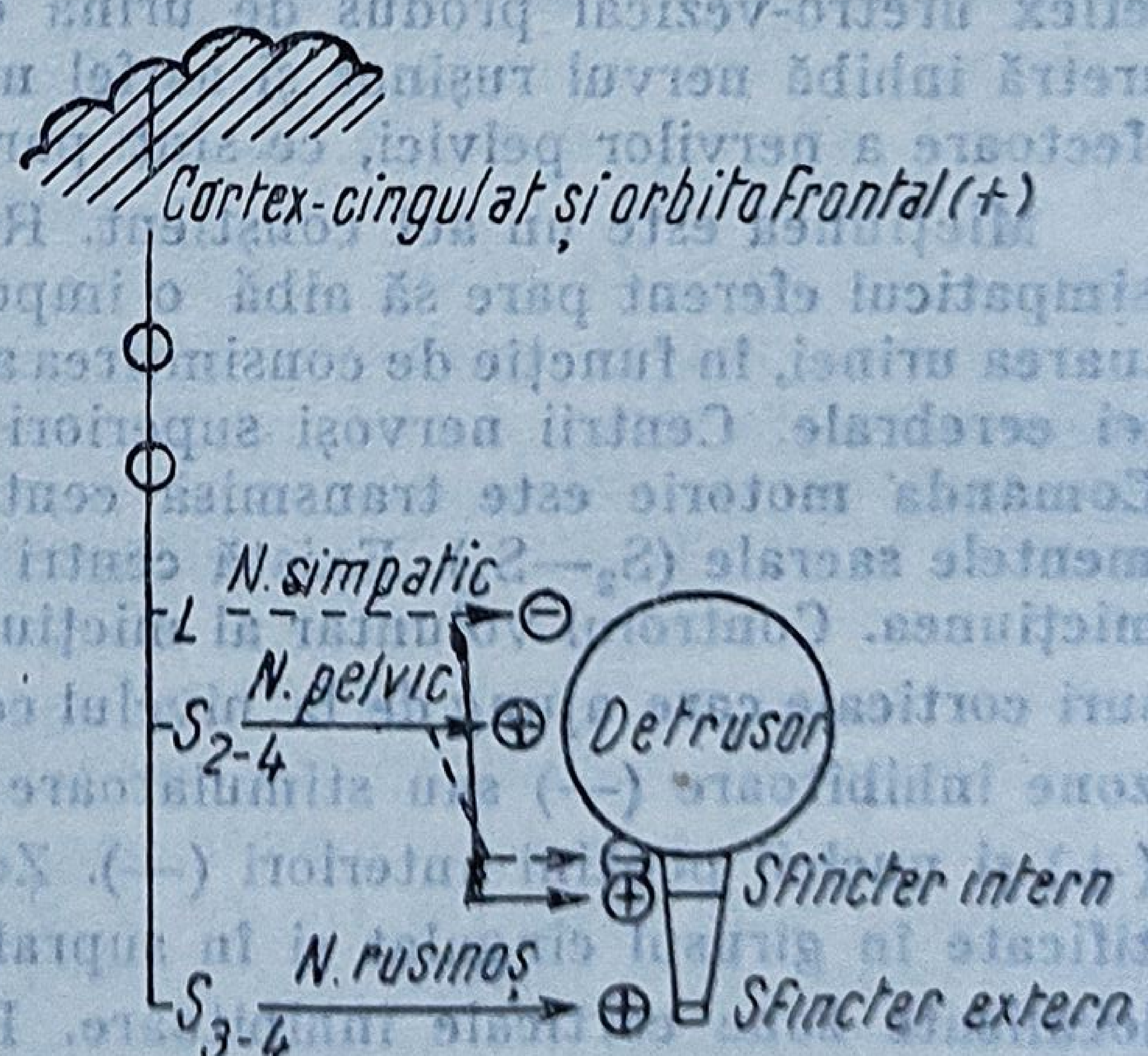


Fig. 6.32 — Inervația vezicii urinare (schematic).

Impulsurile aferente, importante pentru reflexul micțiunii, sînt transmise prin nervul pelvic. Durerea vezicală este raportată prin nervii hipogastric și pelvic, și din uretră prin nervul rușinos.

Mecanismul micţiunii. Urina se acumulează treptat în vezică. Detrusorul se destinde, cuprinzînd o cantitate de urină din ce în ce mai mare, fără să-şi modifice însă presiunea conţinutului, realizînd un tonus postural. Presiunea intravezicală se menţine pe un platou la 10—15 cm H_2O, cantitatea de urină acumulată putînd creşte pînă la 250—400 ml (fig. 6.33), ceea ce înseamnă că pereţii vezicali îşi adaptează lungimea la conţinut, fără să-şi modifice tonusul. Pus iniţial pe seama unui mecanism reflex tonusul postural al vezicii poate fi mai degrabă explicat prin proprietăţile intrinseci ale musculaturii veziculare.

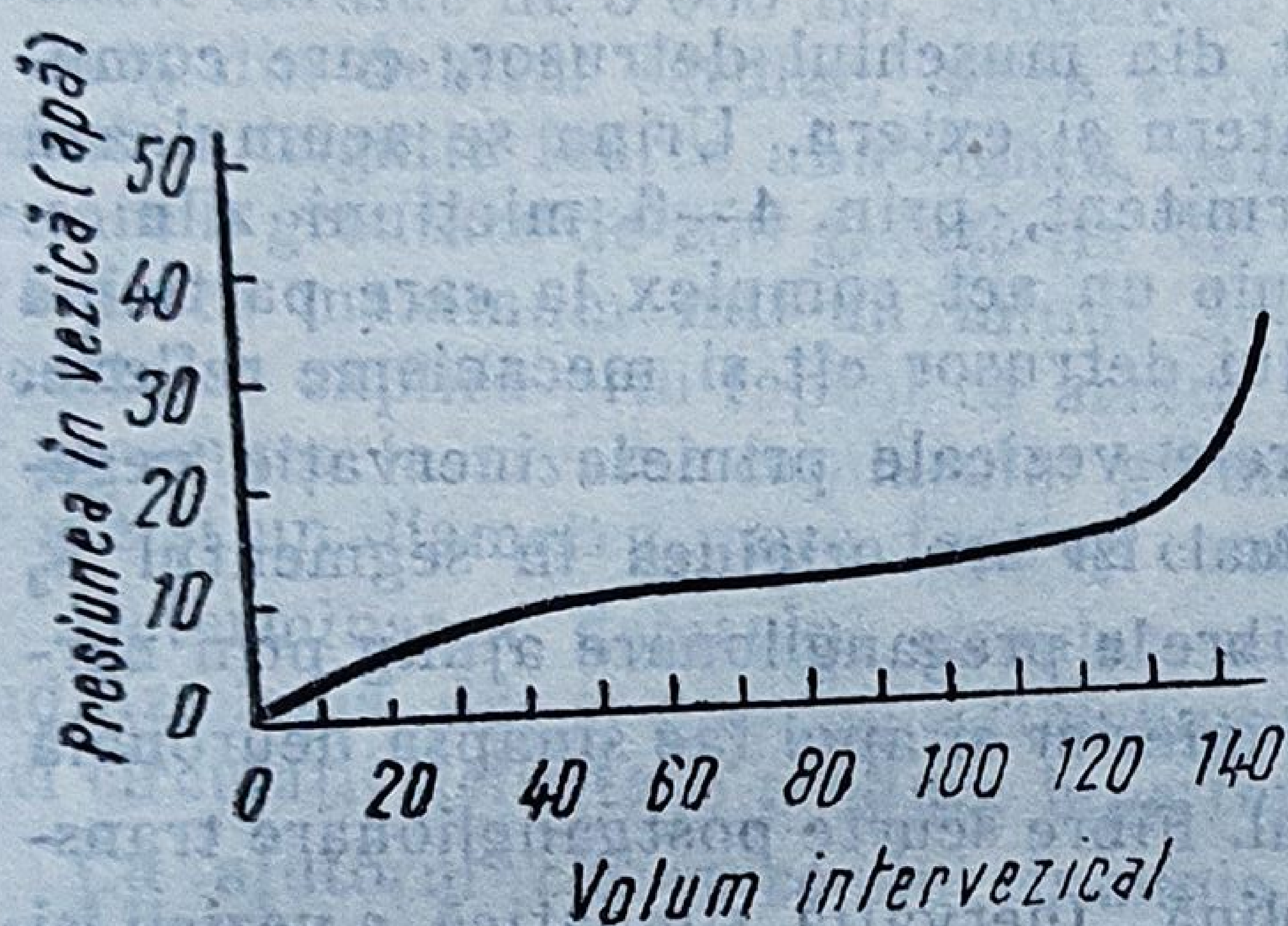


Fig. 6.33 — Presiunea intravezicularǎ se menţine la un nivel aproape egal, deşi cantitatea de urină acumulată creşte.

La o presiune de 15 cm H_2O este solicitat prin extensie un element neelastic (probabil colagen) şi tensiunea creşte brusc. Sînt astfel excitaţi interceptori vezicali şi detrusorul se contractă în consecinţă reflex. Contracţia detrusorului stimulează proprioceptorii din muşchi, care sînt situaţi în serie cu elementele contractile. Acest reflex menţine contracţia muşchiului detrusor. În plus contracţia vezicii este menţinuă şi de un reflex uretro-vezical produs de urina care străbate uretra. Impulsurile din uretră inhibă nervul ruşinos şi astfel menţine micţiunea, ce are loc pe calea efectoare a nervilor pelvici, ce sînt parasimpatici.

Micţiunea este un act conştient. Reflexul, cu centrul în măduva sacrată (simpaticul eferent pare să aibă o importanţă minimă), produce sau nu evacuarea urinei, în funcţie de consimţirea acestui act, deci prin participarea scoarţei cerebrale. Centrii nervoşi superiori sînt informaţi prin centrii medulari. Comanda motorie este transmisă centrilor medulari parasimpatici din segmentele sacrale (S_2—S_4). Există centri nervoşi care inhibă şi care stimulează micţiunea. Controlul voluntar al micţiunii se efectuează datorită unor impulsuri corticale care ajung de la nivelul centrului medular prin intermediul unor zone inhibitoare (—) sau stimulatoare (+) din hipotalamus (—) mezencefal (+) şi nucleii pontini anteriori (—). Zone excitatoare corticale au fost identificate în girusul cingulat şi în suprafaţa lobului orbito-frontal. Nu au fost localizate zone corticale inhibitoare. Prin participarea corticală se explică stimularea reflex-condiţionată a micţiunii, fapt folosit de clinicieni cînd invitaţia de a urina nu este urmată de efect. În acest caz, zgomotul produs de apa care curge dintr-un robinet, imitîndu-l pe cel produs prin eliminarea urinei facilitează micţiunea.

Dacă actul micţiunii nu este consimţit, urina este conştient reţinută prin contracţia sfincterului vezical extern, comandată de nervul ruşinos intern. În consecinţă vezica se adaptează pentru o capacitate urinară crescută. Odată actul micţiunii consimţit vezica se evacuează sub impulsul parasimpatic care contractă detrusorul şi relaxează sfincterul intern prin participarea circuitelor reverberante amintite. Sfincterul vezical extern este relaxat prin scăderea tonusului nervului ruşinos. Relaxarea lui survine după contracţia detrusorului. Micţiunea poate fi ajutată de contracţia musculaturii abdominale.

7. GLANDELE CU SECREȚIE INTERNĂ

INTRODUCERE

Noțiunea de secreție internă a fost introdusă de Claude Bernard pentru desemnarea proprietății ficatului de a elibera în circulație glucoza depozitată ca glicogen. Astăzi secreția internă este atribuită unei multitudini de celule specializate, grupate în glandele cu secreție internă sau dispersate în țesuturi, ca și unor celule nespecializate care secretă substanțe active. Totalitatea acestor celule formează *sistemul endocrin.* Glandele cu secreție internă sînt deci numai o parte din sistemul endocrin.

Substanțele active secretate de sistemul endocrin se numesc *hormoni.* Hormonii pot avea o acțiune stimulatoare, de unde derivă și denumirea (gr. hormao = excit), dar și inhibitoare. Unii hormoni inhibitori sînt denumiți și halone (halao = inhib), ca de exemplu enterogastronele. Sufixul „one" desemnează chiar această calitate inhibitoare.

Denumirea de hormon a fost introdusă de Hardy în 1905, care a aplicat-o prima dată secretinei, descoperită în 1902 de Bayliss și Starling.

Hormonii sînt mesageri care acționează pe cale umorală asupra unor celule țintă, aflate la distanță, unde sînt purtați pe cale sanguină, sau pe celulele din vecinătatea imediată sau chiar prin contiguitate, ca de exemplu, hormonii secretați de celule alăturate din pancreasul endocrin.

Hormonii pot fi împărțiți după criterii multiple (structură chimică, funcții, țesut secretor). Astfel există hormoni ai glandelor cu secreție internă, hormoni ai sistemului endocrin difuz (secretați de celule endocrine dispersate în alte țesuturi) și hormoni tisulari, secretați de celule nediferențiate.

Glandele cu secreție internă sînt adenohipofiza, neurohipofiza, tiroida, paratiroidele, corticosuprarenalele, medulosuprarenalele, gonadele, epifiza.

Sistemul endocrin difuz este format din celule specializate dispersate în hipotalamus și în mucoasa tractului digestiv (tabelul XXVI). În sistemul endocrin difuz pot fi încadrate și celulele renale care secretă hormoni renali, renina, eritropoetina și 1-25-dihidroxicolecalciferolul, ce intervine în absorbția calciului, somatomedinele, prin care acționează hormonul somatotrop, secretate și de ficat, hormoni secretați de glandele salivare, ca factorul de creștere al nervilor (NGF = nerv growth factor), a epiteliului (EGF = epitelial growth factor) ș.a. ca și, într-un sens mai larg, metaboliți activi, cum sînt histamina sau chiar CO_2 și H^+, considerați hormoni tisulari.

Tabelul XXVI

Hormonii şi originea lor

Sistemul endocrin glandular	Hormoni
Adenohipofiza	H. somatotrop (STH) — tirotrop (TSH) — adrenocorticotirotrop (ACTH) — foliculinostimulator (FSH) — luteinizant (LH) — luteotrop (LTH) — prolactină (LTH, P) — melanocitostimulator (MSH)
Neurohipofiza (depozit)	Vasopresina (HAD), ocitocina
Tiroida (celule foliculare)	Tiroxina (T_4), triiodtironina (T_3)
Paratiroide	Parathormon
Corticosuprarenala	Cortizol, aldosteron ş.a.
Medulosuprarenala	Noradrenalina, adrenalina
Gonade — Ovar	Estrogeni, progesterona
Gonade — Testiculi	Testosteron
Pancreas endocrin — Cel. A — Cel. B — Cel. D — Cel. P.P.	Glucagon Insulina Somatostatina, gastrina Polipeptidul pancreatic
Epifiza	Melatonina, vasotocina ş.a.
Sistem endocrin difuz	
Hipotalamus-Neuroni-parvocelulari	SRH, STS, TRH, ACTH, GnRH, MRH, MIH, PRH, PIH
— magnocelulari	Vasopresina, ocitocina (neurohormoni)
Tiroida, timus paratiroidie — Celule (clare (C)	Calcitonina
Tract digestiv : — gl. salivare	Parotina, NGF, EGF, sialogastrona
— stomac, intestin, colon	Gastrina, secretina, colecistokinina VIP, GIP, enteroglucagon, glucagon ş.a
Rinichi	Eritropoetina, renina, 1-25-dihidroxicolecalciferol, somatomedine
Ficat	Somatomedine
Mastocite	Serotonina, histamina
Sistemul endocrin tisular	Hormoni tisulari : CO_2, prostaglandine, bradikinina ş.a.

SRH = somatotrop hormone releasing hormone, denumit prescurtat GHRH = growth hormone releasing hormone ; STH = somatostatină denumită prescurtat şi GHIH — growth hormone inhibiting hormone ; ACTH = adrenocorticotrop hormone ; GnRH = gonadotrop releasing hormone ; MRH = melanocite stimulator hormone releasing hormone. MIH = melanocite stimulator inhibitory hormone ; PRH = prolactin releasing hormone ; PIH = prolactin inhibitory hormone ; NGF = nerv growth factor ; EGF = epithelial growth factor ; VIP = vasoactiv intestinal polipeptid ; GIP = gastric inhibitory polipeptide.

În acest capitol vor fi prezentate, conform enunţului, glandele cu secreţie internă şi hormonii lor, ca şi hormonii hipotalamici, deoarece le reglează în parte activitatea prin intermediul hipofiziei.

Glandele cu secreţie internă au început să fie cunoscute de mult (tabelul XXVII).

Tabelul XXVII

Repere istorice

Hipofiza

Adenohipofiza

1886 — Pierre Marie şi Gh. Marinescu descoperă relaţia dintre hipofiză şi *acromegalie*, atribuindu-se însă un rol inhibitor.
1892 — Gh. Marinescu efectuează *prima hipofizectomie experimentală.*
1921 — Evans şi Long descoperă relaţia hipofizei cu organele de reproducere şi alte ţesuturi periferice.
1930 — Popa şi Fielding descoperă sistemul hipofizar.
1935 — Harris descoperă sensul descendent al sistemului porthipofizar.
1933 — Collip descoperă primul hormon hipofizar, ACTH-ul.
1935 — H. M. Evans descoperă hormonul somatotrop.

Neurohipofiza

1895 — Oliver + Schaffer obţin un *extract global presor.*
1898 — Hower relatează extractul presor la neurohipofiză.
1911 — Roman Y Cajal descrie ramificaţii axonale retrograde de la neurohipofiză la hipotalamus.
1915 — Konschegs şi Schuster descoperă acţiunea antidiuretică a extractului retrohipofizar.
1924 — Abel obţine extracte hipotalamice cu acţiune antidiuretică, asemănătoare cu ale neurohipofizei : confirmat de Trendelenburg (1928) şi Sato (1928).
1928 — Kamm separă vasopresina de ocitocină. Extractul global a fost denumit *pituitrină*, cel de vasopresină *pitresină*, cel cu ocitocină *pitocină*.
1928 — Scharrer descoperă *neurosecreţia.*
1941 — Van Dyke şi colab., izolează o proteină hipotalamică (30 000) cu proprietăţi vasopresoare, antidiuretice şi ocitocice.
1941 — Gomori colorează neurosecreţia, în general.
1947 — Jewell şi Verney prin injectare de soluţie hipertonică în carotidă localizează osmoreceptori în hipotalamusul anterior.
1949 — Bargman şi Scharrer identifică granulaţia Gomorii în neuronii magnocelulari din nucleul supraoptic (NSO) şi paraventricular (NPV).
1951 — Stutniski constată *transferul produsului prin axon.*
1952 — Popence şi colab., constată la porcul domestic prezenţa *lizinei* în loc de arginină în structura vasopresinei.
1953 — Du Vigneaud şi colab. (premiul Nobel, 1962) sintetizează vasopresina şi ocitocina.
1953 — Dicker şi colab., dozează biologic *vasopresina* din neuropihofiză.
1953 — Vogt determină cantitativ vasopresina prin cromatografie. De asemenea în 1958 Heller şi Lederis şi apoi alţii.
1956 — Acher şi colab., descoperă *neurofizinele*, ocitocina este legată de neurofizină I şi vasopresină de neurohipofiza II.
1956 — Adamson şi colab. prin dozare biologică constată în fragmente hipotalamice mai multă vasopresină în NSO decît în cel NPV (la cămila algeriană şi cîine).
1957 — Olivecrona : conclude prin lezarea nucleilor că NSO secretă vasopresină şi NPV ocitocină (~ Nibbelunk, 1961).
1958 — Duggar şi colab., distrugerea NPV scade conţinutul de ocitocină.
1959 — Theobald : suptul stimulează secreţia de ocitocină.
1962 — Lederer separă cromatografic cele două activităţi.

1971 — Dyball şi Dyer localizează celulele neurosecretorii din NSO şi NPV prin potenţiale provocate.
1974 — Zimmerman constată prin dozarea RIA că cei doi nuclei (NSO şi NPV) conţin ambii hormoni.
1975, 1976 — George şi colab. dozează *vasopresina* şi *ocitocina* în NSO, NVP şi alte zone hipotalamice.
1978 — Summy şi colab., identifică vasopresina în organul subformical prin imuno-histochimie.

Hormonii hipotalamici

1955 — Guillemin şi Rosenberg descoperă primul hormon hipotalamic (CHR-ul).
1968 — Burgus, Guillemin şi colab., izolează 1 mg de TRH.
1969 — Burgus, Guillemin şi colab., stabilesc formula TRH şi îl sintetizează.
1969 — Guillemin izolează, sintetizează (DC) şi stabilesc formula LHRH (GnRH) (la Institutul Salk, California).
1973 — Brazeau, Guillemin şi colab., izolează şi sînt sintetizează somatostatina.
1974 — Gale şi colab. constată că *somatostatina* inhibă secreţia insulinei şi glucagonului acţionînd ca „cibernină".
1974 — Luft şi colab. identifică celule secretoare de somatostatină în pancreas.
1981 — Speiss, Vale şi colab. descoperă formula CRH.

Endorfine şi enkefaline

1964 — Li izolează şi caracterizează *beta-lipotropina* (LPT) din extracte hipofizare globale.
1973 — Pert şi Snider presupun existenţa unor receptori opiacei în ţesutul nervos.
1975 — Hughes şi colab., izolează *enkefalinele*.
1976 — Guillemin şi colab., izolează *endorfina* din hipotalamusul ventral şi din tija pituitară şi hipofiză şi precizează că beta-lipotropina este precursorul enkefalinelor şi endorfinelor.
1977 — Mains şi colab. constată că beta-lipotropina, beta-endorfina şi ACTH-ul provin din *proopiocortină*.
1977 — Roger Charles Louis Guillemin laureat Nobel.
1977 — Guillemin şi colab., constată că în stres şi alte condiţii se eliberează şi *beta-lipotropină*.
1978 — Bloom, Guillemin şi colab. descoperă beta-endorfina în creier ca şi enkefalina în neuronii septali.

Tiroida

1840 — Cooper efectuează prima tiroidectomie.
1878 — Ord stabileşte relaţia tiroidei cu mixedemul.
1882 — Reverdin descrie caşexia strumiprivă şi *acţiunile metabolice* multiple ale tiroidei (Kocker în 1883).
1891 — Muray introduce terapia de substituţie prin administrare orală de extracte.
1889 — Glay descoperă *iodul* în tiroidă.
1895 — Baumann şi Ress descoperă orezenţa *iodului* în *combinaţii organice*.
1914 — Kendall izolează *tiroxina*.
1926 — Harington stabileşte formula *tiroxinei*.
1927 — Harington şi Burger sintetizează *tiroxina*.

Parathormonul şi calcitonina

1856 — Schiff constată că ablaţia tiroidelor poate fi fatală.
1886 — Sandstrom descoperă anatomic paratiroidele.
1897 — Gley descoperă importanţa funcţională a paratiroidelor.
1918 — Howald şi Marriot asociază tetania paratiroprivă cu hipocalcemia.
1925 — Collip izolează *parathormonul*.
1962 — Copp descoperă *calcitonina*.
1968 — Guttman sintetizează *calcitonina*.
1972 — Cohn descoperă pre- prohormonul paratiroidian (115 a.a.).

Suprarenalele

1545 — Eustachiu descoperă suprarenalele.
1845 — Addison descrie boala care îl poartă numele și o atribuie insuficienței suprarenale.
1856 — Brown Sequard demonstrează experimental că ablația suprarenalei este fatală.
1894 — Oliver și Schafer identifică cortico- și medulosuprarenala și obțin un extract medular activ.
1897 — Abel și Crawfors denumesc extractul presor *epinefrină*.
1900 — Takamine obține substanța activă din meduloadrenală în formă cristalină denumind-o *adrenalină*.
1901 — Langley stabilește legătura dintre adrenalina și sistemul nervos simpatic.
1907 — Stoltz izolează și sintetizează *adrenalina*, primul hormon sintetizat.
1927 — Pfiffner izolează un extract corticoid, denumit *cortină*.
— Kandal separă diferite complexe de steroizi activi. Descoperă acțiunea *mineralocorticoidă* a fracțiunii amorfe din extract.
1952 — Simpson și Tait izolează din fracțiunea amorfă a extractului corticoid *aldosteronul*, precizîndu-i și structura chimică.

Pancreasul endocrin

1869 — Paul Langerhans descoperă insulele de *celule endocrine* inclavate în pancreasul exocrin.
1889 — Mehring și Monkovski descoperă originea pancreatică a diabetului.
1902 — Soboleov constată că prin ligaturarea ductelor pancreatice se produce macerarea pancreasului exocrin și rămîne țesut de pancreas endocrin.
1921 — Paulescu izolează „pancreatina", îi descrie complex efectele metabolice și tratează la cîini diabetul.
1922 — Banting, Best și McLeod obțin extracte de *insulină* și tratează diabetul uman.
1924 — Abel obține *insulină* în stare cristalină.
1954 — Sanger stabilește formula chimică a insulinei.
1966 — Sinteza insulinei.

Testiculii

1400 î.e.n. — Susuta recomandă importanța ingestiei de testicule.
1678 — Leuwenhoeck studiază în detaliu spermatozoidul, descoperit de Ham.
1776 — Theophile de Bordeu atribuie în cartea „Analiza medicală a sîngelui" *tonalitatea masculină* testiculilor.
1764 — Jacobi (1786 — Spallanzani) realizează *însămînțarea artificială*.
1841 — Kölliker studiază dezvoltarea spermatozoizilor în testicule.
1853 — Barry descoperă fertilizarea ovarului de către spermatozoid.
1849 — Berthold transformă claponii în cocoși prin transplant de testicule.
1889 — Brown Sequard își administrează extracte testiculare.
1924 — Koch și McGree obțin *extract lipoid* testicular.
1935 — Buthenand și Ruzicka sintetizează *testosteronul*.

Ovarele

Sec. III — Galen denumește ovarele „testis muliebris".
1661 — Fabricius: descriere anatomică a ovarelor.
1664 — Stenson introduce denumirea de ovare.
1672 — De Graff descrie foliculii.
1917 — Stockard și Papanicolau introduc examenul frotiului vaginal ce reflectă statusul endometrului uterin.
1923 — Allen și Doisy denumesc estrogenii, *foliculină*.

Epifiza

325 î.e.n. — Herophil din Alexandria menționează existența epifizei.
Sec. XVII — Descartes: epifiza = sediul sufletului.
1908 — Magburg schițează o patologie a epifizei.
1950 — Hortega și colab. descriu histologia epifizei.
1958 — Lerner descoperă melatonina.

Ideea unei secreţii tisulare, susţinută şi de Parhon, aparţine lui Theophile de Bordeu (sec. XVIII), şi este admisă şi astăzi. Acestei idei i s-a opus concepţia uzuală de a se atribui calitate de hormon exclusiv produselor celor 7 glande endocrine. În 1914 Pierre Masson a descris *celulele enterocromafine* din tractul digestiv şi le-a atribuit un rol endocrin. În 1938 Friedrich Feyerter a descris un sistem difuz de celule gastro-intestinale dotate cu capacitatea de a secreta substanţe (amine biogene) cu acţiune locală, denumite de el *paracrine*. Deşi între timp au fost cunoscuţi unii hormoni digestivi legătura dintre aceştia şi celulele secretoare difuze nu a fost făcută decît în 1965 de Solcia şi colab., în 1968, cînd McGuygan şi colab., au descris celulele G. A urmat apoi în cascadă descoperirea a numeroase celule endocrine secretoare de hormoni digestivi, integraţi în sistemul endocrin difuz.

Au apărut şi concepţii noi, ca cea de sistem APUD introdusă de histologul englez Pearse, în cadrul unei concepţii care a contribuit la lămurirea procesului de sinteză a numeroase substanţe active, dar care nu a putut fi utilă pentru o clasificare pe măsura aşteptărilor, deoarece în el se integrează pînă la urmă principial toţi hormonii polipeptidici ca şi neuraminele. Sistemul APUD (din care acronimul Aminoacid Precursor Uptake and Decarboxilation) este format din celule cu origine în creasta neurală ce se află în glandele cu secreţie internă sau în celule dispersate în diferite ţesuturi. Acestea au proprietatea comună de a capta aminoacizi şi a-i transforma în amine active sau în final în hormoni cu structură polipeptidică. Capacitatea de a opera această transformare a fost descrisă iniţial de Pearse, în 1964 în celulele C (clare) parafoliculare din tiroidă, care secretă calcitonina, polipeptid format din 32 reziduuri de aminoacizi.

Unele substanţe ce au fost descoperite ca hormoni s-au dovedit a avea şi rol de hormon local (paracrin) şi/sau de neuromediator peptidergic. Ele sînt astfel *polivalente*. S-a căutat şi o semnificaţie biologică mai largă acestei polivalente. După Jacob unele substanţe care s-au arătat a fi utile la un moment dat, au fost selecţionate prin evoluţia filogenetică pentru a fi folosite şi în alte funcţii, printr-un proces denumit „bricolaj"*. Unele din aceste substanţe polivalente pot să fie cibernine (Guillemin)** adică hormoni care prin paracrinie pot să influenţeze prin vecinătate secreţia a mai multor hormoni, ca de exemplu, somatostatina secretată de celulele D din pancreasul endocrin ce se pot găsi în imediata vecinătate a celor A şi B (Orci şi colab.), secretoare de glucagon şi respectiv de insulină, pe care le inhibă. Asemenea relaţii reglatoare pot să apară sub formă mult mai complexă şi includ o multitudine de substanţe ce se interferează cu calităţi diversificate de hormoni „sistemici", de hormoni locali sau neuromediatori, ca, de exemplu, în procesul de secreţie gastrică sau în motricitatea intestinală. Se realizează astfel o modulare a diferitelor procese.

Progresul important realizat în ultimele două decade se datorează unor metode complexe şi ingenioase de investigaţie, microscopiei electronice cu *marker*-i, neurohistochimiei, tehnologiei avansate de analiză şi sinteză, radioimunodozarii (RIA), ingineriei genetice ş.a., care s-au adăugat celor clasice, ca observaţia clinică, extracţia tisulară, glandulară etc.

---

* fr. bricoler : a bricola, a face de toate, ca o gospodină în casă.

** Premiul Nobel, 1977.

MECANISMUL DE ACŢIUNE AL HORMONILOR

Structura hormonilor poate fi polipeptidică, ca a celor ce fac parte din sistemul APUD (insulină, glucagon, parathormonul, calcitonina ş.a., hormonii hipofizari, cei digestivi), fenolică (h. tiroidieni, meduloadrenali) şi steroidă, ca a hormonilor ce sînt secretaţi de glandele de origine mezenchimală, corticosuprarenală şi gonade.

Hormonii acţionează în funcţie de structura lor chimică prin receptori membranali sau la nivelul nucleului celular, după ce au străbătut membranele celulară şi nucleară, prin ARN-ul mesager. Din prima categorie fac parte hormonii polipeptidici, catecolaminele, şi, parţial, hormonii tiroidieni.

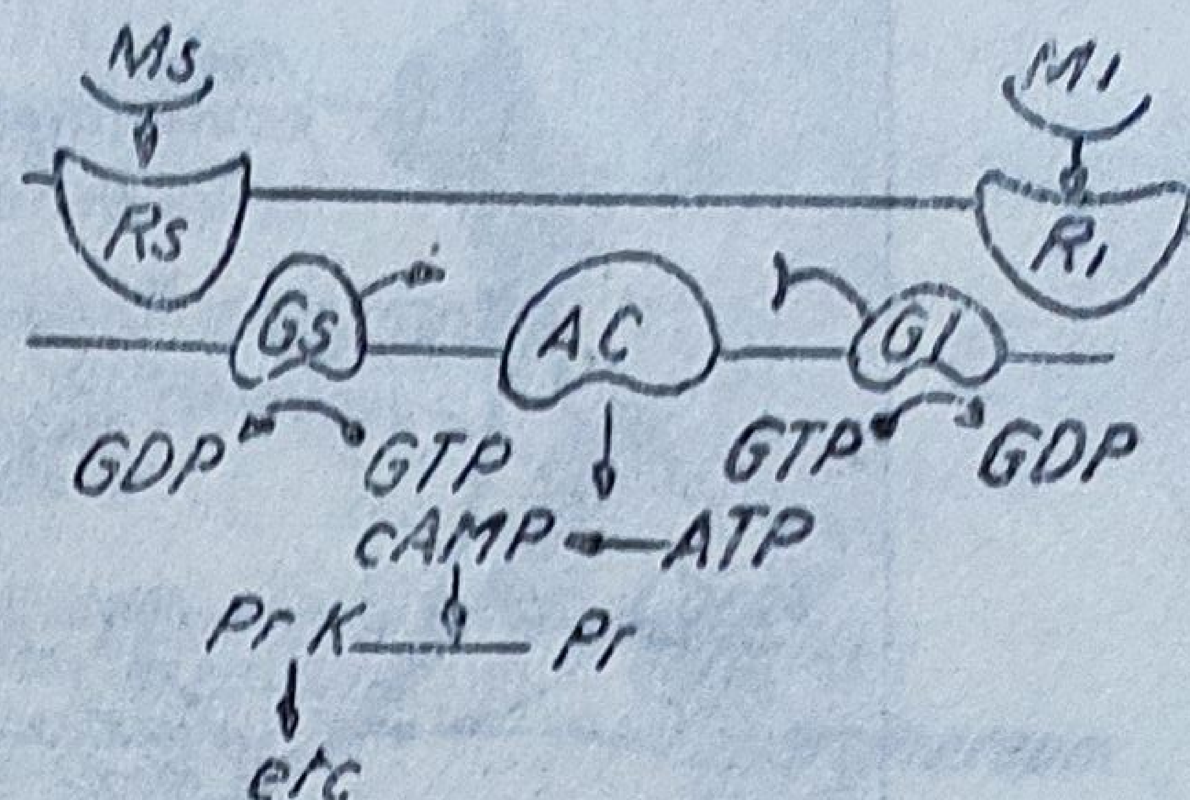
Hormonii steroizi fiind liposolubili străbat membrana celulară. Si cei tiroidieni îşi exercită unele acţiuni după ce au străbătut această membrană. Din citoplasmă ei pot pătrunde în nucleu prin membrana nucleară, după ce au fost activaţi în citoplasmă, ca tiroxina sau testosteronul. În nucleu sînt translocaţi în structurile proteice ale cromatinei şi în cele din urmă influenţează prin ADN sinteza de ARN, prin care este exercitat efectul specific, prin intermediul unor enzime, la a căror sinteză contribuie la nivel citoplasmatic.

Hormonii care nu străbat membrana celulară acţionează prin intermediul receptorilor membranali. Aceştia sînt specifici, adică sînt stimulaţi doar de anumiţi hormoni. Aceşti primi mesageri acţionează ca o cheie ce deschide doar zăvorul potrivit, care îi recunoaşte. Specificitatea receptorilor a fost stabilită cu ajutorul unor blocanţi farmacologici. După stimulare receptorii acţionează prin enzime ca adenilatciclaza (AC). Sub influenţa ei din ATP-ul citoplasmatic se formează AMP ciclic (cAMP). Acesta este un al doilea mesager care produce în celulă modificări enzimatice de care depinde răspunsul celular propriu, diferit în funcţie de propriul echipament enzimatic al fiecărui tip de celulă. cAMP-ul este inactivat de o fosfodiesterază. Substanţele care o inactivează, xantine ca teofilina, întăresc efectul cAMP-ului.

Concentraţia de AMPc creşte sub influenţa mesagerilor stimulatori şi scade sub a celor inhibitori. Formarea de AC şi cAMP scade, de exemplu, prin stimularea de către acetilcolină a receptorilor colinergici ce sînt inhibitori (Ri) explicîndu-se astfel şi efectul ei inotrop negativ. Astfel se produc şi alte efecte inhibitoare ale unor mesageri, cum sînt ale catecolaminelor, ale opiatelor endogene, somatostatinei, polipeptid cu acţiune de hormon sau neuromediator cu efect inhibitor la toate nivelurile cunoscute.

În timpul din urmă în procesul de activare sau inhibare a adenilatciclazei au fost introduse şi unele din proteinele denumite G (fig. 7.1). Acestea sînt de mai mult timp cunoscute şi sînt caracterizate prin calitatea de a se lega de nucleotizi guanidinici, ca guanozintrifosfatul (GTP), motiv pentru care au fost denumite proteine G. Li s-a atribuit un rol special în procesul de sinteză proteică. Intervin însă şi în activarea sau inhibarea adenilciclazei. Acest rol îl au două proteine G, una stimulatoare (Gs) alta inhibitoare (Gi). Ambele sînt formate din trei subunităţi, alfa, beta, şi gama, cea alfa avînd greutate moleculară diferită. Proteinele Gs şi Gi sînt situate în membrana celulară şi sînt orientate spre citoplasmă. Gs se cuplează cu receptorul stimulator (Rs) iar Gi cu cel inhibitor (Ri). Între receptori, GTP şi AC, există interrelaţii încă incomplet elucidate. Se presupune că Gs se cuplează intracelular cu GTP-ul, rezultatul fiind disocierea subunităţii alfa, ce activează

Fig. 7.1 — Explicația în text (după Spiegel și colab, 1985 modificat).



AC. Apoi o GTP-ază hidrolizează GTP-ul formîndu-se GDP, ce inactivează Gs. Într-o etapă următoare, subunitatea alfa se disociază de AC, inactivînd-o. Subunitatea alfa se unește din nou cu subunitățile beta și gama din proteina Gs și stimularea poate reîncepe. Proteina Gi intervine prin subunitățile beta și gama, care se unesc cu subunitatea alfa, împiedicînd astfel activarea AC (Spiegel și colab., 1985).

Un al doilea mesager este și calciul, ca de exemplu prin activarea receptorilor adrenergici $alfa_1$.

HORMONII HIPOFIZARI ȘI HIPOTALAMICI

ADENOHIPOFIZA

Glanda hipofiză este situată la baza creierului, pe șeaua turcească (*sella turcica*), avînd o strînsă relație anatomică și funcțională cu hipotalamusul. Este formată dintr-o porțiune de origine nervoasă, *neurohipofiza* (*pars nervosa*), dezvoltată din ventriculului III, și *adenohipofiză* ce provine din ectodermul faringian, din punga Rathke, care prin invaginare ajunge în vecinătatea neurohipofizei (fig. 7.2).

La unele animale (balenă) adenohipofiza rămîne complet separată anatomic de neurohipofiză.

Cu toate acestea, la animalele adulte lobul intermediar aderă prin clivaj de neurohipofiză. La om acesta nu este distinct.

Adenohipofiza este situată anterior de neurohipofiză. Se numește adenohipofiză pentru că are o structură glandulară. Se împarte într-o porțiune anterioară (*pars distalis, pars anterior*), una intermediară (*pars intermedia*),

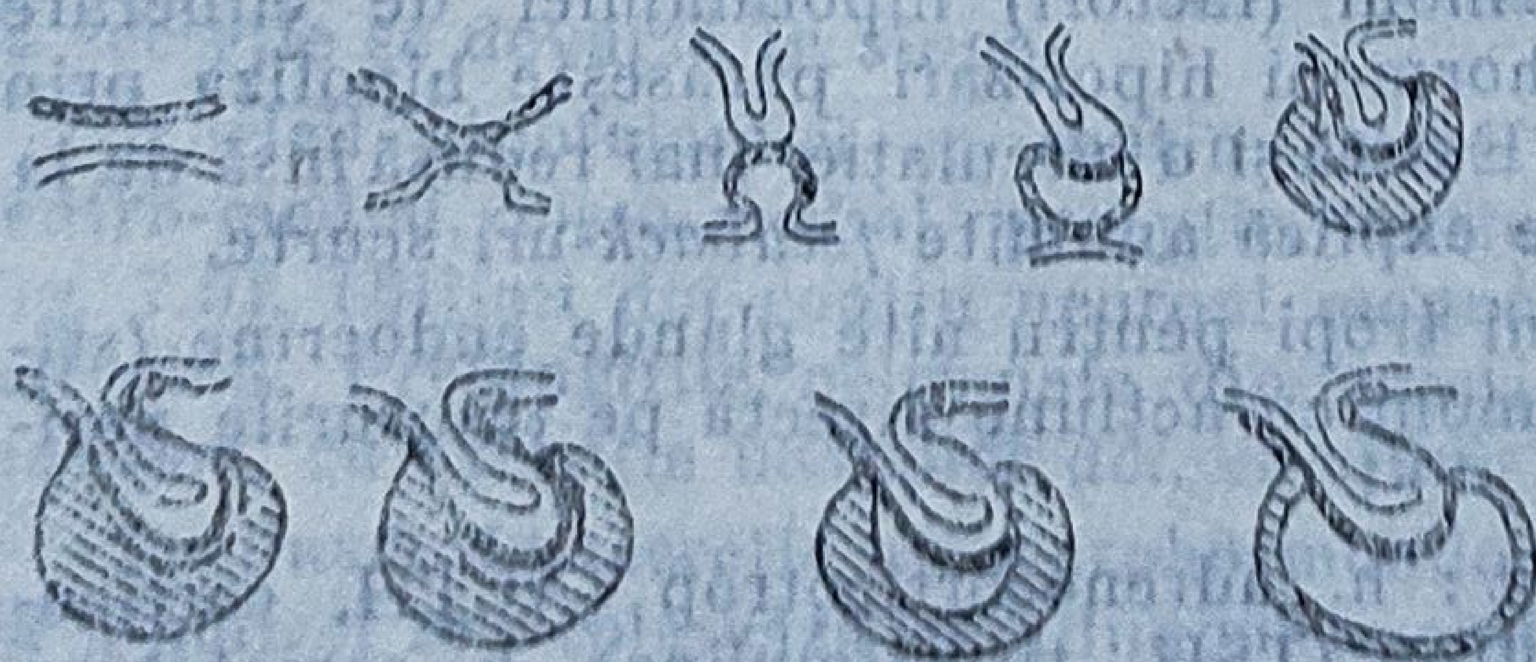


Fig. 7.2 — Dezvoltarea hipofizei (Ganong).

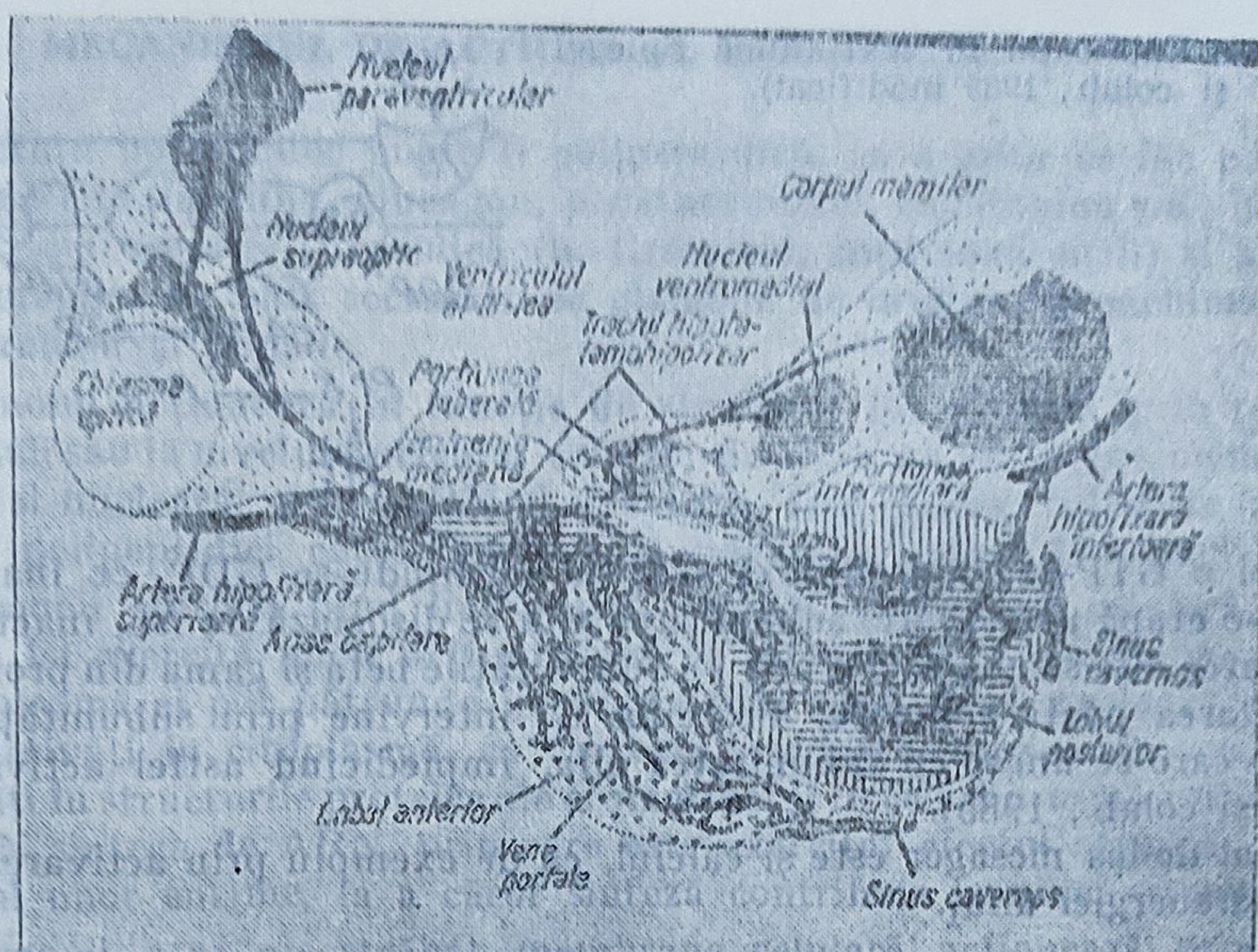


Fig. 7.3 — Secțiune medio-sagitală prin hipofiză și porțiunea învecinată (după Starling și Evans).

care la om nu se distinge histologic de lobul anterior, una tuberală (*pars tuberalis*) care înconjură pediculul hipofizar și se prelungește spre baza creierului ce acoperă eminența mediană și tubercinereum-ul (fig. 7.3).

Adenohipofiza conține celule *cromofobe* (50%), din care se dezvoltă celule *cromofile*, ce se împart în celule *acidofile* sau alfa (35—40%), *bazofile* sau beta (6—10%) și *amfofile* (7%).

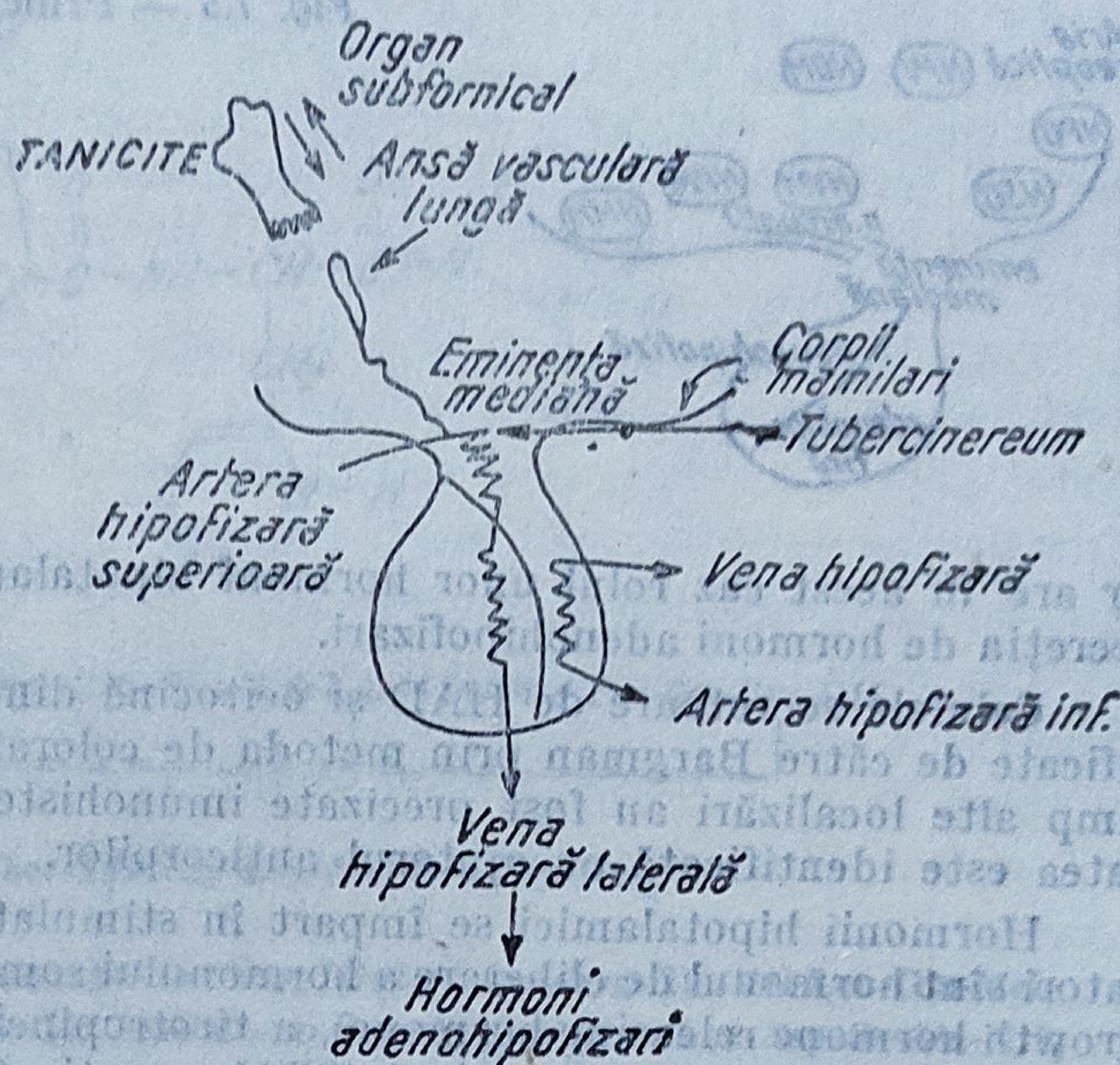
Se consideră că celulele acidofile secretă hormon somatotrop și prolactină (PRL, hormon luteotrop — LTH) cele bazofile hormon foliculostimulant (FSH), luteinizant (LH), tirostimulator (TSH) și adrenocorticotrop (ACTH). Astăzi, datorită imunohistochimiei în special, relațiile dintre celulă și hormonul pe care îl secretă sînt mai bine cunoscute. Împărțirea lor în acidofile și bazofile nu este riguroasă.

Vascularizație. Adenohipofiza este vascularizată printr-un sistem port. Sîngele parvine prin artera hipofizară superioară din carotida internă. Ea se capilarizează printr-un plex primar în eminența mediană, prin ramuri ascendente, ajungînd și în hipotalamus. Formează apoi vasele portale, care coboară de-a lungul tijei la adenohipofiză și formează în adenohipofiză capilare sinusoidale. Sistemul port transportă din eminența mediană și din hipotalamus la adenohipofiză hormoni (factori) hipotalamici de eliberare sau inhibare. Sîngele ce conține hormoni hipofizari părăsește hipofiza prin vena hipofizară laterală (fig. 7.4). Există și o circulație, mai redusă însă de la hipofiză la eminența mediană, care explică anumite *feedback*-uri scurte.

Adenohipofiza secretă hormoni tropi pentru alte glande endocrine (stimulatori ai altor hormoni) și hormoni cu acțiune directă pe țesuturile periferice.

Hormonii adenohipofizari sînt: h. adrenocorticotrop (ACTH, corticotropina, corticostimulina); h. tirotrop (TSH, tirostimulina), h. somatotrop

Fig. 7.4 — Circulația sîngelui în hipofiză.



(STH sau hormonul de creștere, growth-hormone, prescurtat GH), h. foliculino-stimulant (FSH) h. luteinizant (LH), prolactina (PRL sau hormonul luteotrop, LTH), h. melanocitostimulator (MSH).

Ultimii doi acționează direct pe diferite țesuturi periferice. STH își exercită o parte din acțiune direct și în parte prin ajutorul unor hormoni periferici tisulari, prin somatomedine.

Hormonii (factorii) hipotalamici. Secreția hormonilor adenohipofizari este dependentă de hormonii hipotalamici, ce fac parte din sistemul endocrin difuz. Aceștia sînt secretați de celule neuro-endocrine grupate în nuclei hipotalamici. Ei sînt secretați de terminațiile celulare neuro-endocrine în eminența mediană și sînt transportați prin circulația portă la adenohipofiză, la celulele secretoare ale diferitor h. adenohipofizari.

Hormonii hipotalamici pot fi de eliberare (liberine) și de inhibare (inhibine). Hormonii hipotalamici au fost inițial denumiți factori. Astăzi sînt mai mult denumiți hormoni, deoarece sînt produși de celule neurosecretoare cu calitate endocrină (care au apărut și ca mecanism reglator înainte de sistemul nervos) transformate și înglobate în sistemul nervos. Celulele neurosecretoare prezintă aspectul structural al unor celule cu secreție internă, adică un reticul endoplasmatic bine dezvoltat, un complex Golgi și granulații din care produsul de secreție se devarsă în sînge.

Nucleii hipotalamici ce conțin celule neurosecretoare sînt n. arcuat, ventro-medial, dorso-medial, preoptic, nucleii supraoptic și paraventricular (fig. 7.5). Ultimii doi conțin neuroni magnocelulari și secretă vasopresină și ocitocină. Prelungirile neuronale din acești nuclei se termină în eminența mediană, cu excepția ultimilor doi, ce ajung în neurohipofiză.

Produsul de secreție al neurohormonilor hipotalamici implicați în secreția hipofizei se deplasează de-a lungul axonilor și se depozitează în eminența mediană. Aici ajung și unii axoni secretori de vasopresină și ocitocină. Secreția

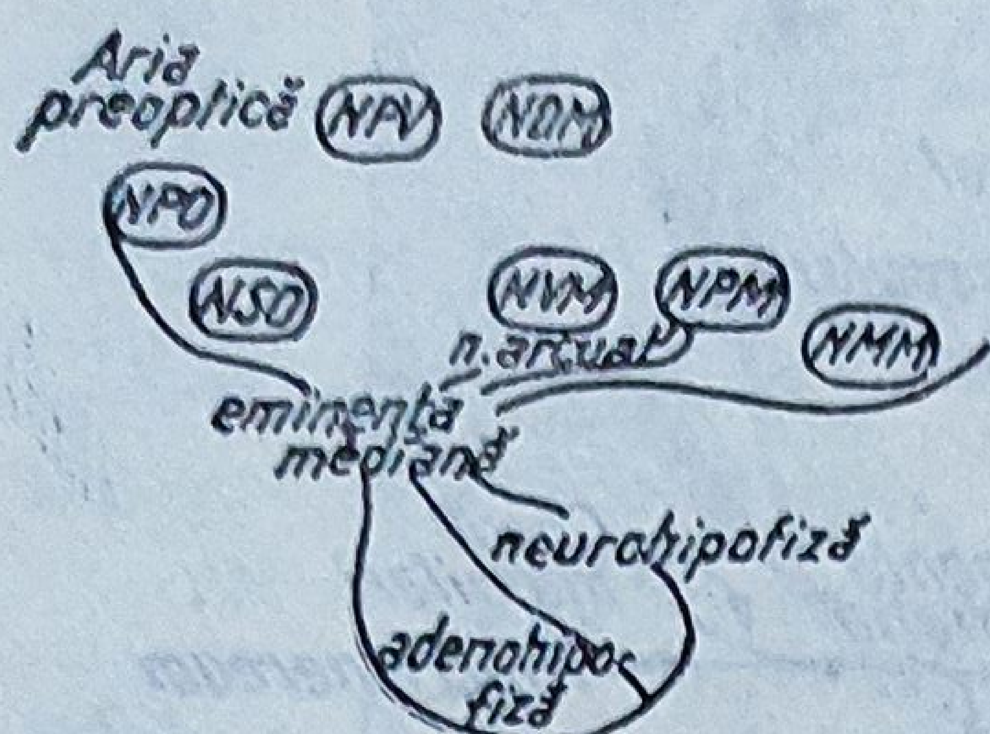


Fig. 7.5 — Principalii nuclei hipotalamici.

lor are în acest caz rolul unor hormoni hipotalamici, fiind deci implicați în secreția de hormoni adenohipofizari.

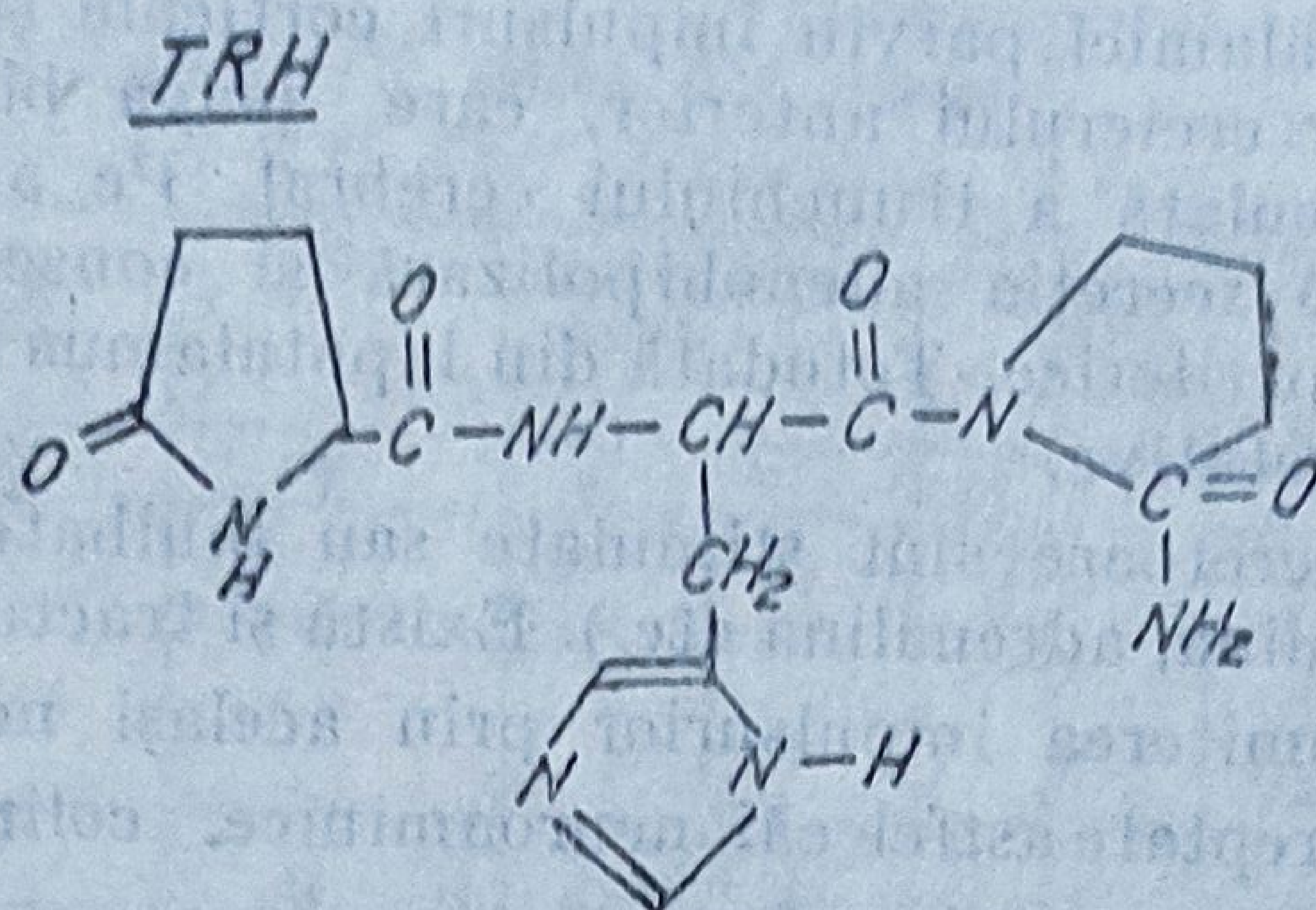
Celulele secretoare de HAD și ocitocină din NSO și NPV au fost identificate de către Bargman prin metoda de colorare a lui Gomori. În ultimul timp alte localizări au fost precizate imunohistochimic, prin care specificitatea este identificată cu ajutorul anticorpilor.

Hormonii hipotalamici se împart în stimulatori și inhibitori. Cei stimulatori sînt hormonul de eliberare a hormonului somatotrop (SRH sau GHRH — growth hormone releasing hormone), a tirotropinei (TRH — thyrotropine releasing hormone), a corticotropinei (CRH = corticotropin releasing hormone) și de eliberare a hormonilor gonadotropi. Pentru cei doi hormoni gonadotropi, foliculinostimulant (FSH) și luteinizant (LH), au fost produși hormoni de eliberare separați. Secreția lor este însă stimulată de un singur hormon hipotalamic de eliberare, denumit prescurtat GnRH (gonadotropin releasing hormone) sau LHRH, pentru că acțiunea lui este mai puternică pe LH. Secreția hipofizară de prolactină (PRL) este stimulată de hormonul de eliberare al prolactinei (PRH — prolactin releasing hormone) iar a MSH-ului de hormonul de eliberare a hormonului melanocitostimulator (MRH, melanocisto stimulator releasing hormone).

Hormonii hipotalamici inhibitori ai hormonilor adenohipofizari cunoscuți sînt somatostatina (STS sau GHIH, growth hormone inhibiting hormone), care inhibă secreția de hormon somatotrop hipofizar, un hormon de inhibare a secreției de prolactină (PIH), ca și un hormon de inhibare a hormonului melanocitostimulator (MIH). Structura chimică a hormonilor hipotalamici este în general cunoscut : somatostatina este un tetradecapeptid, TRH-ul un tripeptid, GnRH-ul un decapeptid, CRH-ul un polipeptid cu un lanț de 41 de a.a., identificat mai curînd (Speiss și Vale, 1981) (fig. 7.6). PIH-ul este dopamina secretată din nucleul arcuat. Există poate și un PIH de altă natură.

Paralel cu mesagerii hormonali hipotalamusul transmite la periferie și stimuli prin sitemul nervos vegetativ. Hipotalamusul este astfel și un centru integrator vegetativ nervos. „Dispeceratul" neuro-vegetativ, adică îndreptarea impulsurilor nervoase pe o cale sau alta, a fost mai puțin studiat decît cel hormonal. Se cunosc totuși bine diferiți centri neuro-vegetativi hipotalamici, ca cei pentru termodispersie, ai foameiși sațietății ș.a., dar felul în care este organizată calea eferentă vegetativă rămîne de elucidat.

Neuromediatorii hipotalamici. Celulele neurosecretoare de hormoni hipotalamici sînt excitate, pozitiv sau negativ, de neuromediatori eliberați de axoni de proveniență din diferite zone encefalice. Astfel de neuromediator



H-Ala-Gly-Cys-Lys-Asn-.Phe-Phe-Trp-Lys-Thr-Phe-Thr-Ser-Cys-OH

|———————S—S———————|

GnRH

Glu-His-Trp-Ser-Tyr-Gly-Leu-Arg-Pro-Gly-NH_2

CRH

Ser-Glu-Glu-Pro-Pro-Ile-Ser-Leu-Asp-Leu-Thr-Phe-His-Leu-Leu-Arg-Glu-Val-Leu-Glu-Met-Thr-Lys-Ala-Asp-Glu-Leu-Ala-Gin-Gin-Ala-His-Ser-Asn-Arg-Lys-Leu-Leu-Asp-Ile-Ala-NH_2

Fig. 7.6 — Structura chimică a TRH-ului, somatostatinei, GnRH-ului și a CRH-ului.

sînt acetilcolina (ACh), dopamina, noradrenalina (Nor), serotonina, histamina GABA (acidul gammaaninobutiric), unele prostaglandine, encefalina, angiotensina, melatonina, colecistokinina (CCK), gastrina ș.a. Au fost descrise cca 40 de substanțe ce au o asemenea acțiune.

Printre aceștia se pot recunoaște substanțe ce au fost descrise în cu totul altă funcție. Aceste substanțe au deci calitatea de a fi polivalente. Unele sînt secretate și de alte terminații neuronale, ca mediatori (ACh, Nor), altele, în general polipeptidice, ca hormoni, ca gastrina, CCK ș.a. care sînt în primul rînd hormoni digestivi. Alți neuromediatori, ca angiotensina, îndeplinesc și funcții vasomotoare ș.a.m.d. Se întîlnesc în această calitate de neuromediatori hormonii hipotalamici vasopresina și ocitocina, ce pot fi și hormoni hipotalamici în măsura în care sînt secretați în eminența mediană.

Prin acești mediatori secreția hormonilor hipotalamici se află sub influența diferitor zone din restul encefalului. În felul acesta secreția glandelor endocrine reglate de hipotalamus și consecutiv de adenohipofiză, ca și a neurohormonilor (vasopresină ocitocină) depinde de aferențele neuronale, inclusiv a celor stimulate de impulsuri psihice, din restul creierului. O asemenea conexiune este realizată prin circuitul Papez, prin care centrii vegetativi, care sînt sistemul limbic și hipotalamusul, participă la reacțiile emoționale la cele produse de durere sau de factori stresanți de altă natură atît prin căile nervoase vegetative eferente cît și pe cale vegetativă hormonală.

Circuitul Papez leagă prin fornix hipocampul de corpii mamilari. Corpii mamilari trimit eferențe la nucleul anterior al talamusului prin tractul mamilotalamic Vicq d'Azyr. Acesta este conectat eferent cu girusul cingulat, care proiectează spre hipocamp. Se închide astfel un circuit reverberant ce include sistemul limbic și hipotalamusul care realizează reacții vegetative (nervoase și umorale) emoționale.

La nucleii hipotalamici parvin impulsuri corticale şi prin conexiuni cu fasciculul median al creierului anterior, care leagă bilateral telencefalul de formaţiunea reticulată a trunchiului cerebral. Pe această cale stimulii corticali influenţează secreţia adenohipofizară şi consecutiv a majorităţii glandelor endocrine periferice. Totodată din hipotalamus pleacă spre ţesuturi şi eferenţe neuro-vegetative.

Celulele neurosecretoare sînt stimulate sau inhibate de diferiţi neuromediatori (noradrenalina, adrenalina etc.). Există şi tracturi neuronale specializate pentru transmiterea impulsurior prin acelaşi neuromediator. Spre hipotalamus sînt îndreptate astfel căi neuroaminice, colinergice, dopaminergice, noradrenergice şi serotoninergice.

Concentraţia neuroaminelor (acetilcolină, dopamină, noradrenalină, serotonină) din soma neuronală, axonul şi butonul terminal al unui neuron este în proporţie de aproximativ 1/10 şi respectiv 1/100.

Axonii *colinergici* îşi au originea în formaţiunea reticulată din trunchiul cerebral. O parte provini şi din neuroni hipotalamici. Acţionează pe diferite celule neurosecretoare.

Axonii *dopaminergici* provin chiar din hipotalamus, din nucleul arcuat şi se termină în eminenţa mediană, unde concentraţia de dopamină este maximă.

Din prezenţa dopaminei la acest nivel s-a dedus că dopamina este un hormon hipotalamic. Acesta este depozitat şi preluat, ca şi alţi hormoni hipotalamici din eminenţa mediană, de circulaţia portă. Ea inhibă secreţia hipofizară de prolactină din hipofiză, fiind, cum s-a amintit un hormon de inhibare al prolactinei (PIH). Există poate şi un PIH aparte.

Axonii *noradrenergici* din hipotalamus provin din bulb şi din punte, din *locus coeruleus*. Axonii se termină în nucleul dorso-median, paraventricular, arcuat şi în eminenţa mediană.

Axonii *serotoninergici* provin din nucleii rafeului median mezancefalic. Neurosecreţia hipotalamică poate fi influenţată şi de substanţe purtate de sînge care străbat bariera hemato-encefalică, ca melatonina, hormon al epifizei. Deoarece eminenţa mediană nu are barieră hemato-encefalică, substanţe care circulă prin sînge sînt capabile să stimuleze sau să inhibe antrenarea hormonilor hipotalamici din eminenţa mediană în circulaţia portă sau pot influenţa chiar direct secreţia adenohipofizară. Pe această cale se realizează o multitudine de mecanisme autoreglatoare a secreţiei hipofizare, prin hormonii pe care îi secretă sau prin produşi metabolici influenţaţi de ei. Homeostazia hormonală este astfel menţinută prin bucle negative de *feedback*, ca cele dintre hormonii periferici sau produşii metabolici rezultaţi din acţiunea lor şi hormonii hipofizari, ca şi dintre substanţele circulante şi hormonii depozitaţi la nivelul eminenţei mediane (fig. 7.7). Se presupune că există şi un *feedback* negativ printr-o circulaţie ascendentă din eminenţa mediană în hipotalamus, ca şi de la hipofiză la eminenţa mediană, printr-o circulaţie portă ascendentă, mai puţin importantă decît cea descendentă.

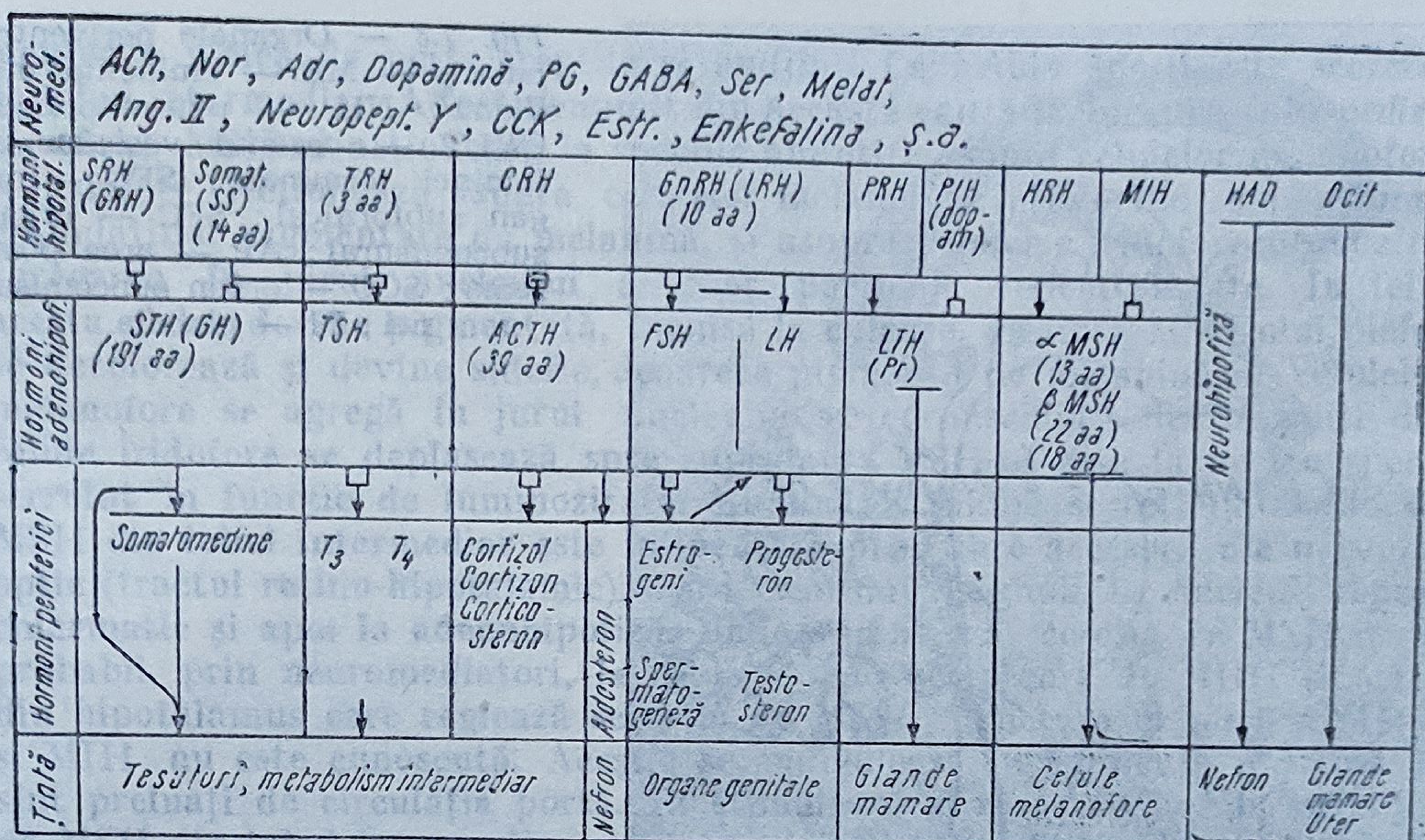


Fig. 7.7 — Reprezentarea schematică a integrării neuroendocrine: Ang — angiotensină; Ins — insulină; Mel — melatonină; Ser — serotonină; Nor — noradrenalină; ACh — acetilcolină; MIH — hormon inhibitor al melanocitostimulinei; MRH — hormon eliberator de hormon melanocitostimulator. Alte explicaţii se află în text. Neuromediatorii (rubrica superioară) pot să fie stimulatori sau inhibitori ai diverşilor hormoni hipotalamici.

ORGANELE PERIVENTRICULARE

Organele periventriculare (circumventriculare sau ependimare) sînt formaţiuni ependimare neprotejate de bariera hemato-encefalică (HE) ce se află în jurul ventriculului al 3-lea şi al 4-lea (fig. 7.8). În relaţie cu ventriculul 3 sînt eminenţa mediană şi neurohipofiza, organul vasculos al laminei terminale (OVLT), organul prechiasmatic, subfornical (OSF) şi subcomisural (OSC). Cu excepţia ultimului, celelalte au capilare fenestrate. În afara barierei HE se află şi *arca postrema* din bulb, în relaţie cu ventriculul al IV-lea, ce face parte tot din organele periventriculare. Are importanţă în voma produsă de substanţe care circulă în sînge. Organele paraventriculare conţin tanicite, celule ependimare mari şi alungite specializate, care au un pol îndreptat spre LCR şi cu altul, cu pseudopode, spre sistemul nervos. La unele tanicite ajung anse ascendente ale capilarelor ce parvin din eminenţa mediană. Tanicitele transportă substanţe peptidice din LCR spre neuroni şi invers.

Organele periventriculare realizează ependimosecreţia. Aceasta ar putea fi calea eliminării în LCR a vasotocinei de către organul subcomisural, ce ar stimula neuronii serotoninergici ai rafeului median. Unele sînt relatate la aportul hidric (OVLT şi OSF), la comportamentul sexual (OVLT) sau la reglarea centrală a tensiunii arteriale (OVLT şi OSF). Rolul organelor periventriculare nu este încă bine studiat la om. Prin organele periventriculare îşi exercită acţiunea rapid unele substanţe dacă sînt introduse în LCR, cum este inhibiţia



Fig. 7.8 — Organele periventriculare — ME — eminența mediană ; NH — neurohipofiză ; OVLT — organul vascular al laminei terminale ; SFO — organ subfornical ; SFC — organ subcomisural ; AP — area postrema ; SCO — organ subcomisural ; PI — pineala.

secreției gastrice de către GRF (gastrin releasing factor), care are local pe gastrina din antrul piloric un efect stimulator.

În organele periventriculare se găsesc numeroase neuropeptide secretate sau transportate la ele, ca angiotensina II, arginin-vasopresină, arginin-vasotocină, GnRH, TRH, enk, substanța P ș.a. Acestea sînt inegal repartizate între diferite formațiuni ale organelor periventriculare.

Organele periventriculare sînt implicate în ependimosecreție, în transmisia unor mesage din LCR spre neuroni și invers, în comportamentul dipsogen și echilibrul hidromineral, în comportamentul sexual, în geneza hipertensiunii arteriale. Rolul lor real la om rămîne a fi precizat. Se conturează ca organe integratoare între sistemul endocrin și de relație și între sistemul nervos și cel endocrin.

ACTH-UL ȘI MSH-UL CA HORMONI CU ACȚIUNE PERIFERICĂ DE PIGMENTARE

Adenohipofiza secretă hormoni tropi pentru secreția altor hormoni periferici, ca și hormoni care au o acțiune directă pe țesuturile periferice cum sînt hormonul melanocitostimulator (MSH), dar și ACTH-ul datorită secvenței de aminoacizi corespunzătoare cu α-MSH-ul pe care o conține. La om ACTH-ul este el însăși dotat cu efectul de pigmentare și se pare că α-MSH-ul nu se secretă separat.

Și prolactina are o acțiune directă pe țesutul periferic (pe glandele mamare). Ea va fi discutată ulterior, împreună cu gonadele.

MSH este un hormon de interes biologic mai larg. La animalele mai primitive (vertebrate inferioare) acțiunea lui este mai demult și mai bine cunoscută și secreția lui este altfel reglată decît la mamifere și om. MSH pig-

mentează pielea de pește, reptile și amfibii. La aceste specii este secretat de lobul intermediar. A fost denumit din această cauză la început *intermedină* (Zondek). MSH-ul acționează la speciile amintite asupra celulelor malanofore și iridofore. Acționează asupra celulelor melanofore provocînd expansiunea granulațiilor pigmentare de melanină, și asupra celulelor iridofore provocînd agregarea în jurul nucleului a unor particule reflectorizante. În felul acesta pielea devine pigmentată, închisă la culoare. În lipsa MSH-ului pielea se decolorează și devine sidefie, deoarece pigmenții de melanină ai celulelor melanofore se agregă în jurul nucleului și corpusculii reflectorizanți din celule iridofore se deplasează spre suprafață. MSH-ul este la aceste specii secretat în funcție de luminozitate. Lumina îi inhibă secreția. Secreția de MSH din lobul intermediar este influențată prin fibre accesorii ale nervului optic (tractul retino-hipotalamic), care transmit stimuli la nucleul suprachiasmatic și apoi la adenohipofiză, unde stimulează secreția de MSH sau, probabil, prin neuromediatori, la celulele neurosecretoare de MRH și MIH din hipotalamus care reglează secreția de MSH. Structura chimică a MRH și MIH nu este cunoscută. Aceștia se acumulează în eminența mediană și sînt preluați de circulația portă. Ei stimulează și respectiv inhibă secreția de MSH din lobul intermediar al hipofizei. Există poate și fibre optice care se termină direct în lobul intermediar. Pe aceste căi se realizează poate *mimetismul* care adaptează culoarea pielii la cea a mediului. Lumina inhibă secreția de MSH și pielea se decolorează. La întuneric inhibiția dispare și culoarea pielii se închide.

Un efect contrar de depigmentare la vertebratele inferioare îl are melatonina, secretată de epifiză. Acțiunea melatoninei nu este strict antagonistă MSH-ului deoarece acționează pe alte structuri celulare pigmentare, pe melanocite. Melatonina este secretată în întuneric, proprietate ce poate fi asociată cu denumirea ei (gr. melas = negru) decolorînd tegumentele mormolocilor de broască. La om și mamifere melatonina are alte roluri (vezi epifiza). Totuși afiliație filogenetică este evident că există.

La mamifere și la om, la care lobul intermediar nu este diferențiat, MSH-ul și ACTH-ul sînt secretați de celule bazofile din întreaga adenohipofiză. Calitatea de a pigmenta pielea o are probabil întreaga moleculă de ACTH. Pigmentația se produce prin intermediul melanocitelor (și nu a celulelor melanofore, ca la vertebratele inferioare) și după o acțiune mai îndelungată. Astfel are loc pigmentația în boala Addison sau poate după expunere la raze solare.

Calitatea de a pigmenta pielea, pe care o are ACTH-ul, se explică prin faptul că structura lui polipeptidică, un lanț de 39 reziduuri de aminoacizi, conține și secvența de aminoacizi (1—13) ce este α-MSH-ul. Poate că la om α-MSH-ul nu se secretă separat. În boala Addison, produsă de afectarea corticosuprarenalei, un simptom caracteristic este pigmentarea pielii, consecință a unei hipersecreții de ACTH. Aceasta se produce deoarece concentrația glucocorticoizilor din plasmă scade și dispare astfel *feedback-ul* negativ care menține ACTH-ul la nivel normal, și în consecință secreția lui crește. Dacă secreția de ACTH este deficitară prin afectarea hipofizei, pielea devine albicioasă.

S-au descris și un beta- și gama-MSH. Beta-MSH-ul a fost considerat a avea și el înrudire cu ACTH-ul cuprinzînd segmente polipeptidice din acesta. Este astăzi admis că doar alfa-MSH-ul este cuprins în lanțul polipeptidic al ACTH-ului (secvențele 1—13). Beta-MSH-ul este o secvență polipeptidică

din beta-lipotropină (41—58). Gama-MSH-ul a fost identificat ca provenind din *proopiomelanocortină* (secvența de a.a. 51—76).

Rolul principal al ACTH-ului este de a stimula secreția corticoidă. Este astfel un hormon trop și va fi prezentat din acest punct de vedere odată cu corticosuprarenala. Este însă implicat, cum s-a arătat, și în pigmentarea pielii prin secvențele de a.a. comune cu α-MSH-ul.

La broască injecția de ACTH pigmentează pielea. Efectul este însă rapid, cca jumătate de oră, și se exercită pe celulele melanofore, diferite de melanocite. De altfel între vertebratele inferioare, mamifere și om există multe diferențe privind atît procesul de pigmentare cît și rolul unor hormoni implicați în aceasta.

Proopiomelanocortina, opiatele endogene și relația lor cu ACTH-ul și MSH-ul. Hipofiza conține o substanță cu greutate moleculară mare, de 31 000 daltoni, substanța 31 K (de la kilodaltoni) sau proopiomelanocortina, un polipeptid cu 241 reziduuri de a.a. *Proopiomelanocortina* este un precursor al ACTH-ului și în consecință al alfa-MSH-ului al CLIP (corticotropin like intermediary peptide) și a beta-lipotropinei (beta-LPH) (L, 1964), un lanț polipeptidic de 91 reziduuri de a.a. O secvență a ei (41—58) este beta-MSH-ul. Un gama-MSH corespunde cu secvența 51—76 din molecula mare de proopiomelanocortină. Deci există un alfa, beta și gama MSH ce provin din precursori imediați diferiți, dar toți sînt incluși în molecula mare de proopiomelanocortină. Din beta-lipotropină se desface beta-endorfina (secv. 61—91). Aceasta conține la rîndul ei metenkefalina (secvența 61—65) (fig. 7.9). Ambele, atît beta-endorfina cît și met-enkefalina sînt substanțe cu acțiuni multiple. Există și o leu-enkefalina cu altă origine, deoarece lipotropina nu conține leucină în poziția corespunzătoare. Leu-enkefalina a fost indentificată la terminațiunile axonale din diferite țesuturi, unde se secretă în calitate de neuromediator și met-enkefalina.

Enkefalinele și *endorfinele* formează împreună endorfinele sau opiatele endogene, denumite astfel din cauza efectului analgezic asemănător cu al morfinei pe care il au. Denumirea de proopiomelanocortină a fost conferită substanței 31 K datorită calității ei de precursor al acestor opiate endogene. Proopiomelanocortina este un pre-prohormon, iar beta-LPH un prohormon al betaendorfinei și beta-MSH-ului.

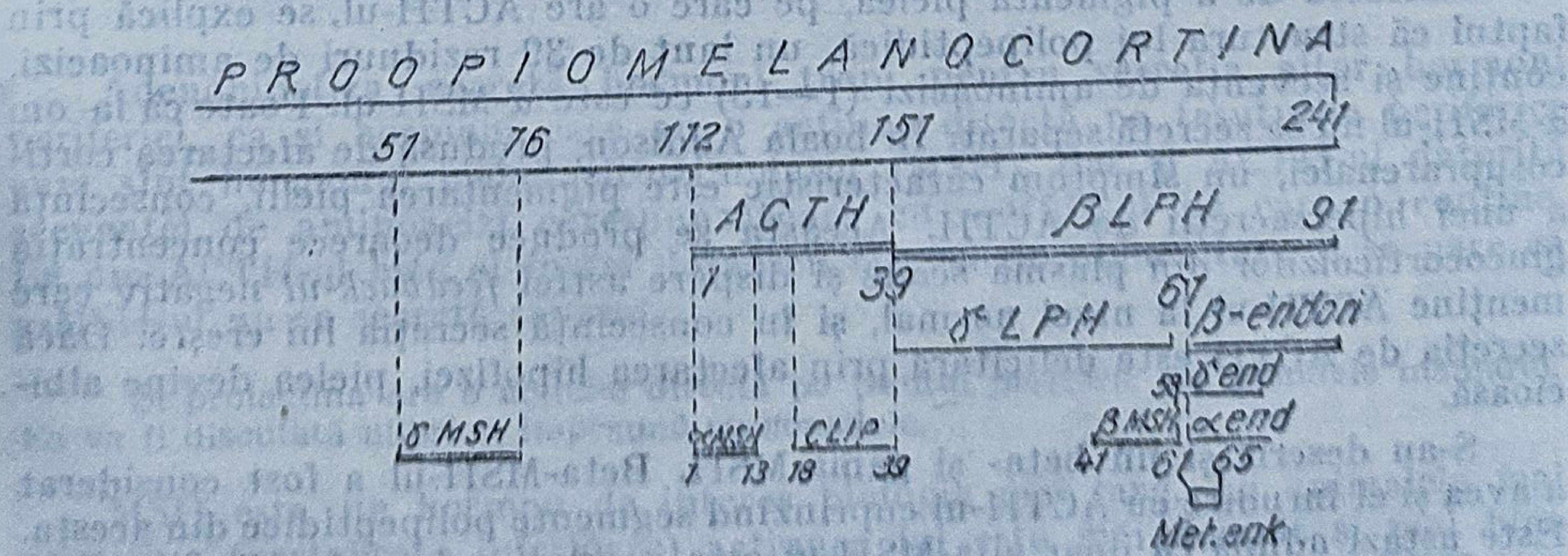


Fig. 7.9 — Proopiomelanocortina, precursor de ACTH, LPH ș.a.

Opiatele endogene sînt anelgezice fiziologice. Sînt în această calitate secretate ca neuromediatori, în special enkefalina, pe căile ascendente ale durerii, pe care o atenuează. Se eliberează astfel ca mediator neuronal în substanța gelatinoasă Rolando, în nucleii periapeductali, în cei ai rafeului median și în nucleii intralaminari talamici. Axoni ce secretă în calitate de neuromediatori opiate endogene există și în alte zone din SNC, în corpii striați, sistemul limbic, amigdala, hipocampul, în substanța reticulată din jurul apeductului și în talamus.

În hipotalamus enkefalina și beta-endorfina au rol de neuromediatori peptidergici și intervin ca atare în secreția unor hormoni hipotalamici.

Beta-endorfina a fost identificată în cantitate mai mare în hipofiză. Rolul ei în stres, cînd se secretă în cantitate mai mare, ca și al beta-lipotropinei (Guillemin) nu este clar în acest context.

HORMONUL SOMATOTROP

Structură. Hormonul somatotrop este parțial un hormon periferic, fiind trop în măsura în care anumite efecte sînt mediate de substanțe produse în țesuturi periferice (somatomedine). Structura hormonului somatotrop (STH sau GH — Growth hormone) variază mult de la specie la specie. Din această cauză, la om în afară de hormonul uman are acțiune doar cel de maimuță. STH-ul are un lanț polipeptidic cu 191 reziduuri de aminoacizi (fig. 7.10).

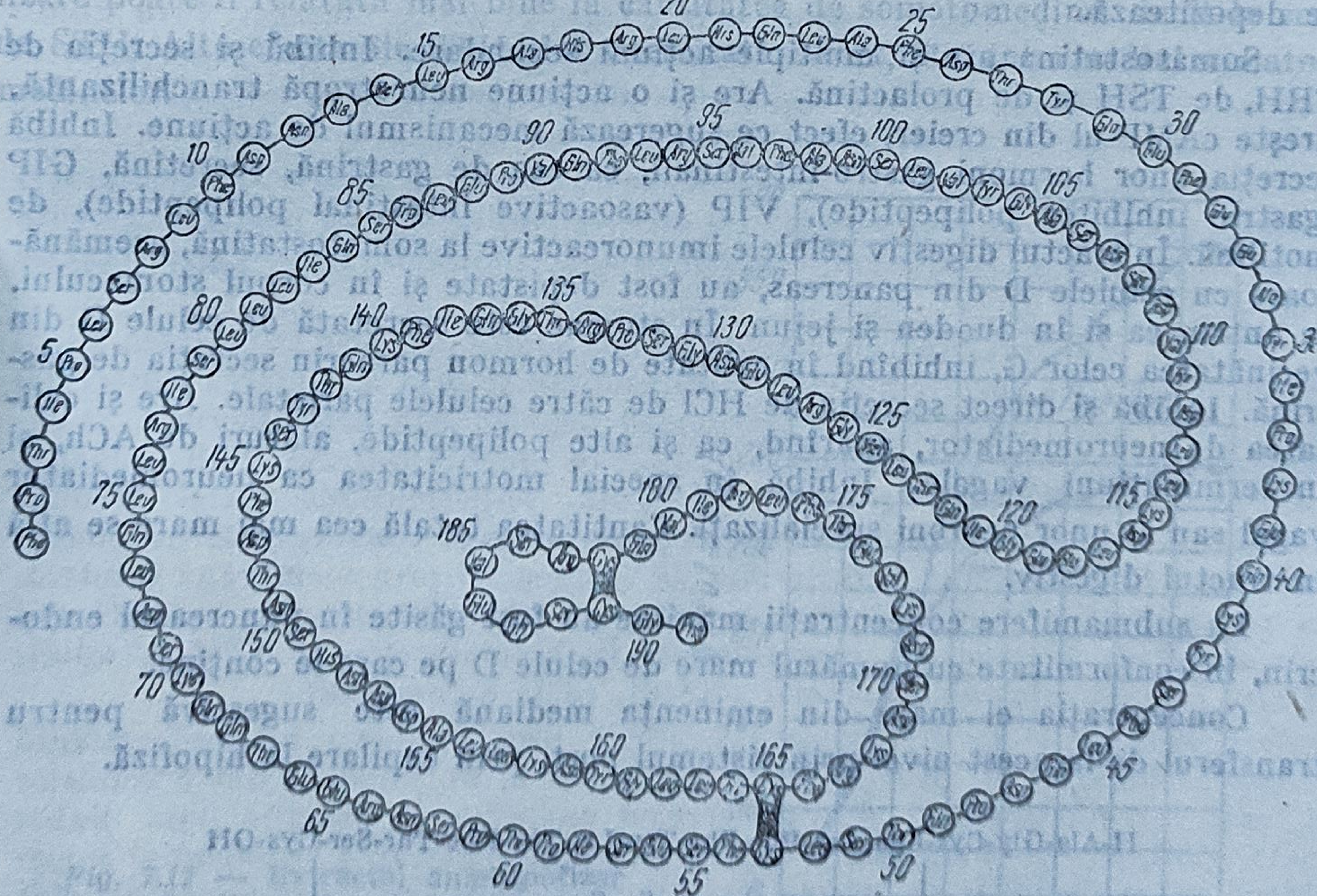


Fig. 7.10 — Hormonul somatotrop.

Structura lui este asemănătoare (s-a presupus la un moment dat că e chiar identic) cu LTH (prolactina) secretată de celule acidofile şi cu a somatomamotropinei corionice umane (HCS) cu care are 161 a.a. comuni, ambii avînd 191 reziduuri de a.a. STH-ul se dozează astăzi prin radioimunodozare (RIA). A fost primul hormon dozat cu această metodă.

Concentraţia lui plasmatică este mai mică de 3 ng/ml. Este mai mare la nou-născuţi dar nu ulterior. Este metabolizat rapid, probabil în ficat. Timpul de înjumătăţire este de 20—30 minute. Debitul zilnic la adult este 0,1 mg.

Secreţia hormonului somatotrop este stimulată de un hormon hipotalamic (SRH = somatotropin releasing hormone sau GHRH(growth hormon releasing hormone) şi inhibată de somatostatină (STS, GHIH sau SRIH = somatotrop release inhibiting hormone).

Rolul şi structura SRH sînt mai puţin cunoscute. Existenţa lui a fost dedusă din proprietatea unor extracte hipotalamice de a stimula secreţia de STH. Pentru compoziţia lui au fost propuse mai multe structuri.

Somatostatina (STS), hormonul hipotalamic de inhibare a STH-ului, a fost mai bine studiată. Este un tetradecapeptid (fig. 7.11) izolat din extracte hipotalamice. Are proprietatea principală de a inhiba secreţia de hormon somatotrop, aspect ce sugerează un beneficiu terapeutic prin administrarea lui în acromegalie.

Prin aspectul imunoreactiv au fost identificate reacţii specifice în nucleii arcuat şi paraventricular, din hipotalamus, corespunzător cu locul în care se sintetizează. Concentraţia maximă este la nivelul eminenţei mediene unde se depozitează.

Somatostatina are şi multiple acţiuni secundare. Inhibă şi secreţia de TRH, de TSH şi de prolactină. Are şi o acţiune neurotropă tranchilizantă. Creşte cAMP-ul din creier, efect ce sugerează mecanismul de acţiune. Inhibă secreţia unor hormoni gastro-intestinali, ca cea de gastrină, secretină, GIP (gastric inhibitor polipeptide), VIP (vasoactive intestinal polipeptide), de motilină. În tractul digestiv celulele imunoreactive la somatostatină, asemănătoare cu celulele D din pancreas, au fost depistate şi în corpul stomacului, în antru, ca şi în duoden şi jejun. În stomac este secretată de celule D din vecinătatea celor G, inhibînd în calitate de hormon paracrin secreţia de gastrină. Inhibă şi direct secreţia de HCl de către celulele parietale. Are şi calitatea de neuromediator, apărînd, ca şi alte polipeptide, alături de ACh, şi în terminaţiuni vagale. Inhibă în special motricitatea ca neuromediator vagal sau al unor neuroni specializaţi. Cantitatea totală cea mai mare se află în tractul digestiv.

La submamifere concentraţii maxime au fost găsite în pancreasul endocrin, în conformitate cu numărul mare de celule D pe care le conţine.

Concentraţia ei mare din eminenţa mediană este sugestivă pentru transferul de la acest nivel prin sistemul port, prin capilare la hipofiză.

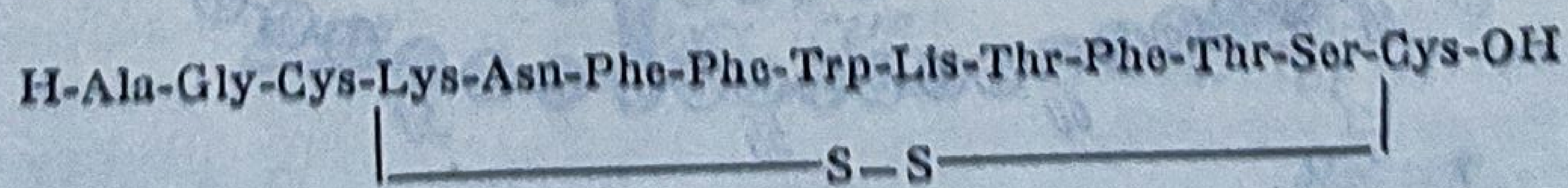


Fig. 7.11 — Somatostatina (SRIH).

Secreția de somatostatină și SRH de către celulele neurosecretoare din hipotalamus este influențată pozitiv sau negativ de diferiți mediatori, ca L-Dopa, catecolamine, arginină, insulină prin hipoglicemie, prostaglandina E_2 ș.a. Pe această cale secreția de STH este modificată de factori endogeni, ca după efort fizic, șoc de natură diferită ș.a., sau exogeni. Factorii endogeni pot transmite semnale și prin substanțe din sînge care parvin prin circulația portă în eminența mediană sau în vasele sinusoidale, putînd influența și direct secreția de STH. Secreția de STH participă pe această cale, alături de alți hormoni hipofizari, ca ACTH-ul ș.a. în reacția de stres (Sindromul General de Adaptare — SGA — după concepția lui Selye). Stimulii exo- și endogeni sînt transmiși deci STH-ului, SRH-ului și STS-ei, prin căi care converg spre hipotalamus.

Acțiune. Acțiunea principală a hormonului somatotrop, de unde îi derivă și numele, este de a asigura creșterea organismului (fig. 7.12).

Această acțiune are loc prin stimularea condrogenezei din placa epifizară, care implică dezvoltarea oaselor lungi. Crește și absorbția intestinală de calciului, ceea ce ajută la formarea oaselor. Intensifică sinteza de colagen ca și de acid condroitinsulfuric care intră în structura substanței fundamentale a osului. Stimularea sintezei de colagen crește eliminarea urinară de hidroxiprolină. Înainte de apariția metodei radioimunotestării (RIA) STH a fost dozat biologic prin testul tibial, bazat pe măsurarea alungirii plăcii epifizare pe care o produce la șobolani hipofizectomizați. Efectul STH pe cartilajul osos nu este direct, ci prin intermediul unor substanțe hormonale peptidice sintetizate în ficat și rinichi, denumite somatomedine. Creșterea plăcii epifizare poate fi relatată mai bine la cantitatea de somatomedine decît la cea de STH. Alte efecte ale STH sînt exercitate direct, fără intermediul somatomedinelor.

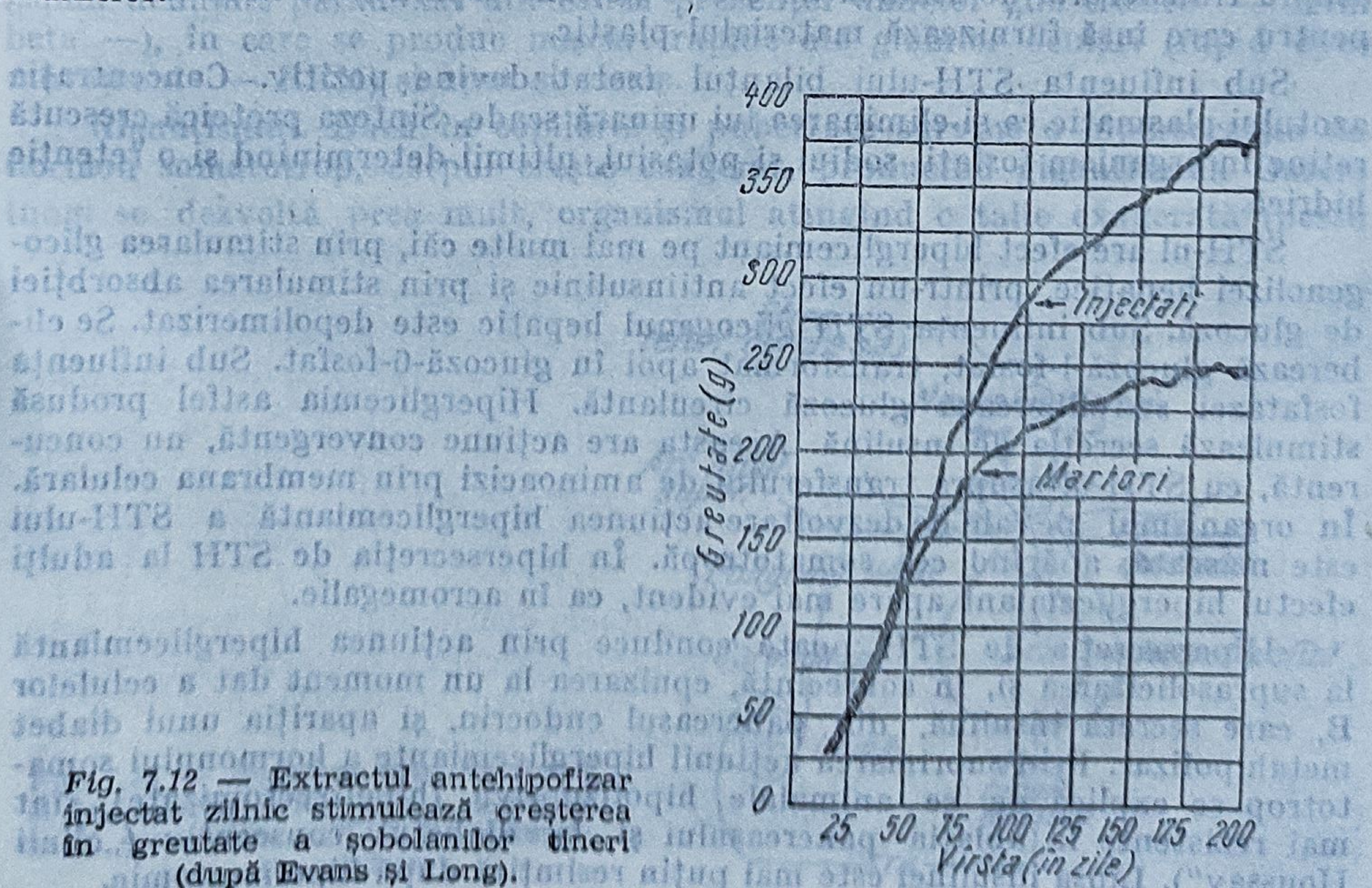


Fig. 7.12 — **Extractul antehipofizar injectat zilnic stimulează creșterea în greutate a șobolanilor tineri (după Evans și Long).**

Există și alte substanțe de stimulare a dezvoltării tisulare produsă în țesuturile periferice, ca factorul de creștere al nervilor (NGF = nerv growth factor), de creștere epitelială (EGF), secretate de submandibulare, care intervin în dezvoltarea SN simpatic și respectiv a țesutului epitelial. Mai sînt și alți asemenea factori.

La creșterea organismului contribuie printr-o serie de efecte metabolice convergente și alți hormoni, printre care în primul rînd sînt cei tiroidieni și insulina.

Hormonnl somatotrop este secretat în cantitate mare la nou-născut. În rest este secretat în tot cursul existenței și după închiderea plăcilor epifizare, ceea ce presupune și alte acțiuni.

STH-ul stimulează și dezvoltarea viscerelor, însă în mod inegal. Crește, de exemplu, mai intens țesutul renal. Nu are în general acțiune asupra glandelor endocrine. Stimulează însă suprarenala și dezvoltă organele genitale externe, ca și greutatea uterului. Primul efect este sinergic cu ACTH-ul, cel din urmă cu hormonii androgeni, fără ca aceste acțiuni să fie mediate de ei.

STH-ul stimulează secreția laptelui, efect asemănător cu al prolactinei, cu care este înrudit și structural prin secvențe identice de aminoacizi, și cu al hormonilor tiroidieni. Prolactina are în special această acțiune.

STH-ul stimulează eritropoeza.

Efecte metabolice. STH-ul favorizează transferul prin membrana celulară a aminoacizilor neutri și bazici. Insulina are o acțiune asemănătoare dar nu identică. În interiorul celulei favorizează sinteza proteinelor, stimulînd sinteza ARN-ului ribozomal sau de transfer. Efectul se exercită prin stimularea receptorilor tisulari, fiind transmis prin cAMP, al doilea mesager. Prin stimularea sintezei proteice STH intervine în dezvoltarea musculaturii. Efectul asupra transferului de aminoacizi este o acțiune separată de această sinteză, pentru care însă furnizează materialul plastic.

Sub influența STH-ului bilanțul azotat devine pozitiv. Concentrația azotului plasmatic ca și eliminarea lui urinară scade. Sinteza proteică crescută reține în organism fosfați, sodiul și potasiul, ultimii determinînd și o retenție hidrică.

STH-ul are efect hiperglicemiant pe mai multe căi, prin stimularea glicogenolizei hepatice, printr-un efect antiinsulinic și prin stimularea absorbției de glucoză. Sub influența STH glicogenul hepatic este depolimerizat. Se eliberează glucoză-l-fosfat, transformat apoi în glucoză-6-fosfat. Sub influența fosfatazei se eliberează glucoză circulantă. Hiperglicemia astfel produsă stimulează secreția de insulină. Aceasta are acțiune convergentă, nu concurentă, cu STH-ul asupra transferului de aminoacizi prin membrana celulară. În organismul pe cale de dezvoltare acțiunea hiperglicemiantă a STH-ului este mascată, apărînd cea somatotropă. În hipersecreția de STH la adulți efectul hiperglicemiant apare mai evident, ca în acromegalie.

Hipersecreția de STH poate conduce prin acțiunea hiperglicemiantă la suprasolicitarea și, în consecință, epuizarea la un moment dat a celulelor B, care secretă insulină, din pancreasul endocrin, și apariția unui diabet metahipofizar. Prin suprimarea acțiunii hiperglicemiante a hormonului somatotrop se explică de ce animalale hipofizoprive (hipofizectomizate) sînt mai rezistente la ablația pancreasului și la diabetul consecutiv („cîinii Houssay"). Lipsa insulinei este mai puțin resimțită după hipofizectomie.

STH-ul mobilizează *grăsimile*: eliberează acizii grași liberi (AGL) din depozitele adipoase și le stimulează oxidarea. Are astfel, în exces, efect cetogen. Energia astfel eliberată este folosită pentru sinteza proteică, ca și, în caz de necesitate, pentru un surplus de energie. Efectul cetogen a fost atribuit la un moment dat unui hormon hipofizar aparte.

Reglare. Concentrația constantă de STH din circulația sistemică este menținută printr-un mecanism de *feedback* printr-o buclă lungă, realizată din inhibiția secreției lui hipofizare sub influența unor concentrații plasmatice crescute, ca și, printr-o buclă mai scurtă, prin inhibarea secreției de SRH sau prin stimularea secreției de STS. Efectul este exercitat de creșterea concentrației de STH circulant sau a unor produși metabolici rezultați din acțiunea lui periferică. Secreția de STH poate fi inhibată astfel de hiperglicemie sau de creșterea concentrației de AGL. Scăderea concentrației plasmatice de STH, hipoglicemia și scăderea concentrației de AGL stimulează secreția de STH. O acțiune pe secreția de STH o pot avea și alte substanțe transportate prin sînge, avînd în vedere că eminența mediană nu este protejată de bariera hemato-encefalică. Și mai puțin se pune problema pentru capilarele sinusoide ale hipofizei. Cu tot acest mecanism de *feedback* în anumite situații nivelul STH crește. Aceasta se realizează prin aferențele neuronale hipotalamice, pe calea neuromediatorilor, a SRH-ului sau STS, care poate fi stimulat sau respectiv inhibat. Astfel se explică hipersecreția de STH în stresul psihic sau fizic de natură variată, care are un efect energizant și de reglator metabolic (fig. 7.13). STH furnizează astfel țesuturilor periferice o cantitate mai mare de energie, sub formă de glucoză sau AGL, efect asemănător cu al glucocorticoizilor și al catecolaminelor, a căror secreție crește în aceleași circumstanțe.

Secreția de STH crește la culcare și scade în timpul somnului profund (somn denumit paradoxal din cauza prezenței undelor „de trezire" — ritm beta —), în care se produc mișcări rapide ale globilor oculari (rapid eyes movements — REM) și apar și visele.

Gigantismul. Dacă în copilărie și pubertate survine o hipersecreție de hormon somatotrop, corpul crește exagerat, producînd gigantismul. Oasele lungi se dezvoltă prea mult, organismul atingînd o talie exagerată (peste

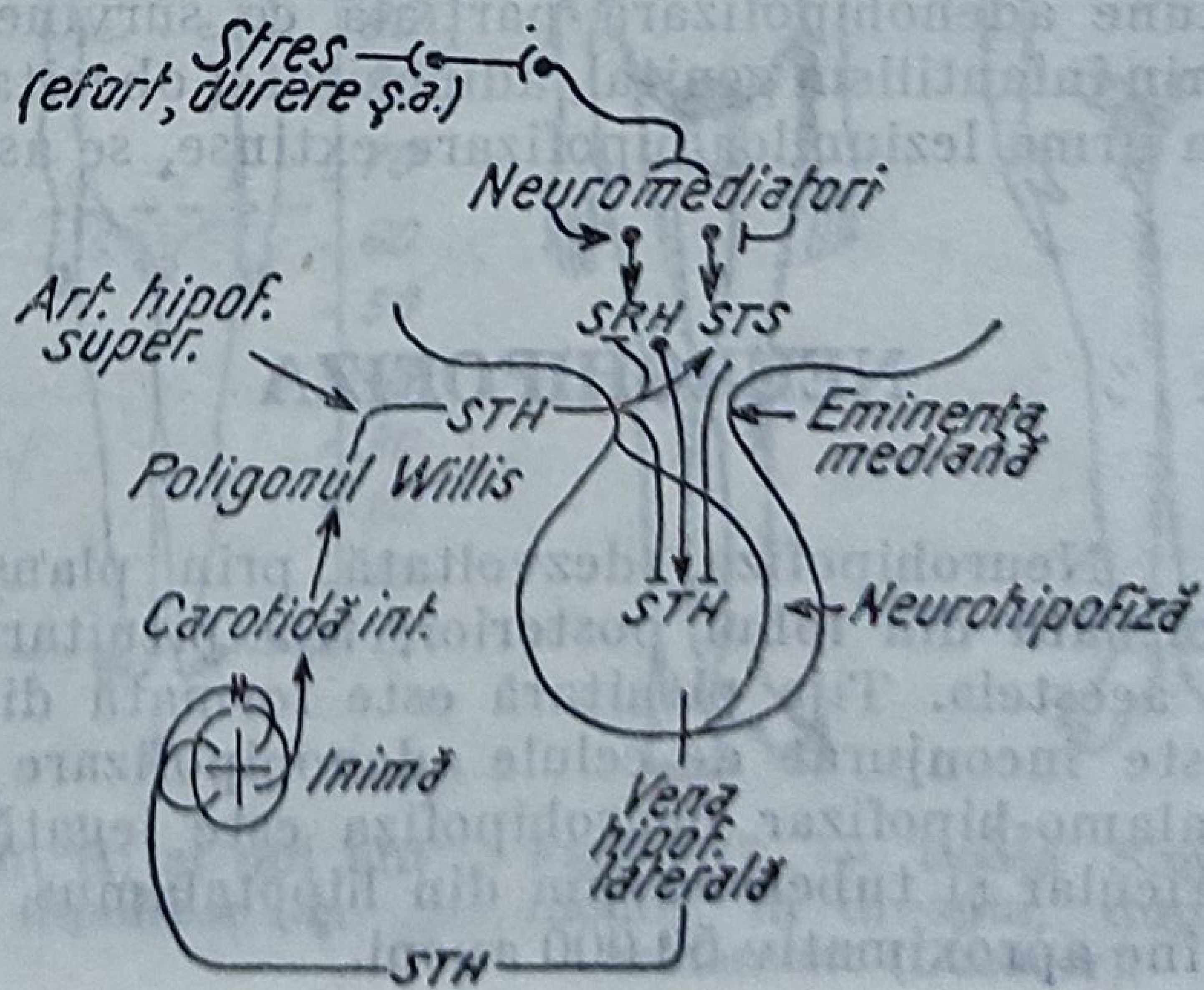


Fig. 7.13 — Reglarea prin *feedback* și stimularea prin stres a secreției de h. somatotrop (STH) (→ = stimulare, ⊣ = inhibare).

STH-ul mobilizează *grăsimile*: eliberează acizii grași liberi (AGL) din depozitele adipoase și le stimulează oxidarea. Are astfel, în exces, efect cetogen. Energia astfel eliberată este folosită pentru sinteza proteică, ca și, în caz de necesitate, pentru un surplus de energie. Efectul cetogen a fost atribuit la un moment dat unui hormon hipofizar aparte.

Reglare. Concentrația constantă de STH din circulația sistemică este menținută printr-un mecanism de *feedback* printr-o buclă lungă, realizată din inhibiția secreției lui hipofizare sub influența unor concentrații plasmatice crescute, ca și, printr-o buclă mai scurtă, prin inhibarea secreției de SRH sau prin stimularea secreției de STS. Efectul este exercitat de creșterea concentraţiei de STH circulant sau a unor produși metabolici rezultați din acțiunea lui periferică. Secreția de STH poate fi inhibată astfel de hiperglicemie sau de creșterea concentrației de AGL. Scăderea concentrației plasmatice de STH, hipoglicemia și scăderea concentrației de AGL stimulează secreția de STH. O acțiune pe secreția de STH o pot avea și alte substanțe transportate prin sînge, avînd în vedere că eminența mediană nu este protejată de bariera hemato-encefalică. Și mai puțin se pune problema pentru capilarele sinusoide ale hipofizei. Cu tot acest mecanism de *feedback* în anumite situații nivelul STH crește. Aceasta se realizează prin aferențele neuronale hipotalamice, pe calea neuromediatorilor, a SRH-ului sau STS, care poate fi stimulat sau respectiv inhibat. Astfel se explică hipersecreția de STH în stresul psihic sau fizic de natură variată, care are un efect energizant și de reglator metabolic (fig. 7.13). STH furnizează astfel țesuturilor periferice o cantitate mai mare de energie, sub formă de glucoză sau AGL, efect asemănător cu al glucocorticoizilor și al catecolaminelor, a căror secreție crește în aceleași circumstanțe.

Secreția de STH crește la culcare și scade în timpul somnului profund (somn denumit paradoxal din cauza prezenței undelor „de trezire" — ritm beta —), în care se produc mișcări rapide ale globilor oculari (rapid eyes movements — REM) și apar și visele.

Gigantismul. Dacă în copilărie și pubertate survine o hipersecreție de hormon somatotrop, corpul crește exagerat, producînd gigantismul. Oasele lungi se dezvoltă prea mult, organismul atingînd o talie exagerată (peste

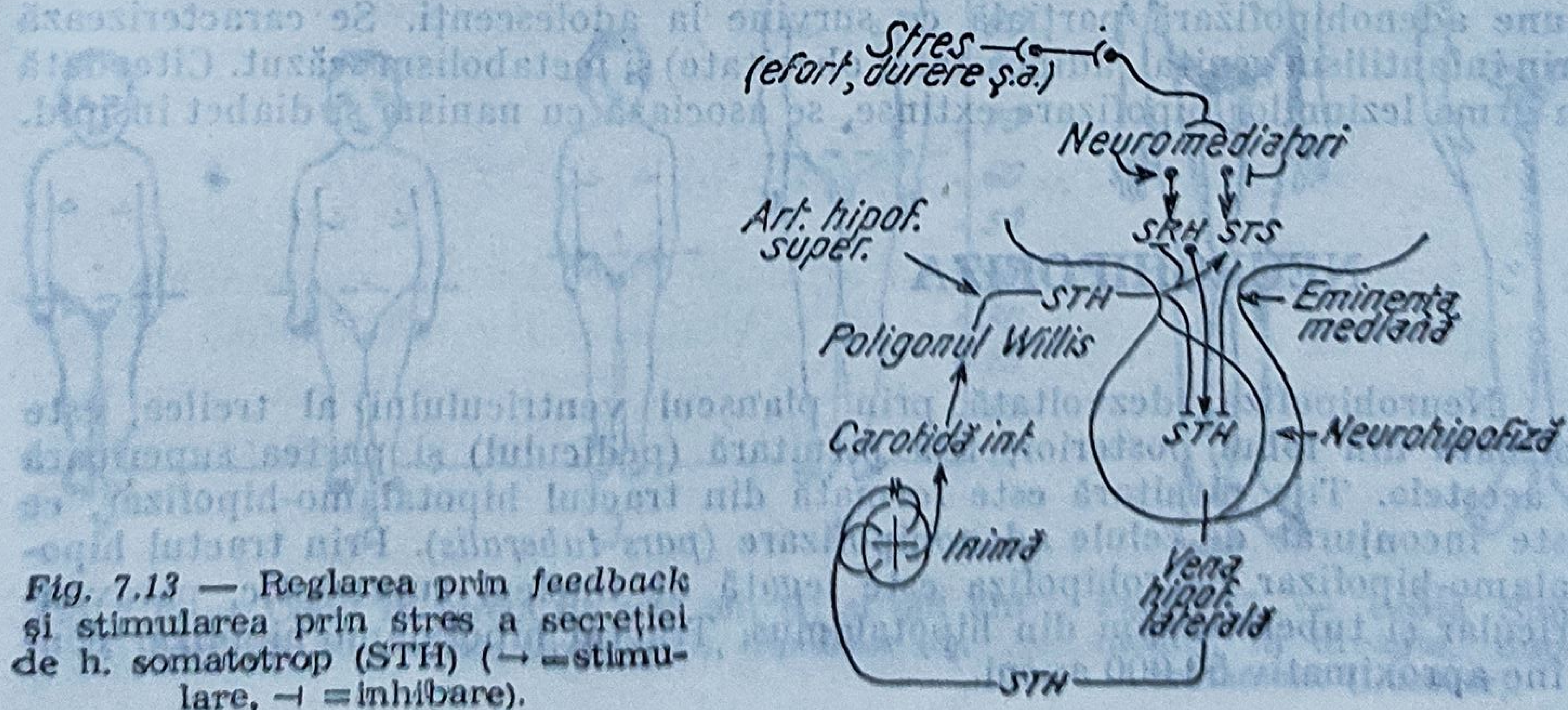


Fig. 7.13 — Reglarea prin *feedback* și stimularea prin stres a secreției de h. somatotrop (STH) (→ = stimulare, ⊣ = inhibare).

2 metri) (fig. 7.14). Cresc exagerat și alte țesuturi. Dacă hipersecreția de STH se prelungește la maturitate, peste gigantism apare acromegalia. Capacitatea fizică și cea intelectuală crescute inițial, devin cu timpul deficitare. Hipertrofia afectează partea nefuncțională a țesuturilor. Forța musculară nu crește.

Acromegalia. Hiperfuncția somatotropă, produsă în cele mai multe cazuri de un adenom acidofil, instalată la adult provoacă acromegalia, caracterizată prin creșterea oaselor late și scurte, în urma proliferării țesutului conjunctiv, creșterea degetelor, a nasului, a limbii (macroglosie), a mandibulei (mandibulă „în galoș"), bombarea arcului sprîncenelor (fig. 7.15). Se constată de asemenea mărirea viscerelor (splanhnomegalie), în special a cordului. La început apare un hipergenitalism care se transformă în hipogenitalism. Acromegalia se poate însoți de diabet metahipofizar.

Nanismul hipofizar. Hiposecreția somatotropă instalată în copilărie provoacă nanismul sau piticismul hipofizar, deoarece scheletul nu se dezvoltă și corpul rămîne mic (fig. 7.16). Totuși dezvoltarea psihosomatică este armonioasă. Inteligența este normală, iar corpul proporțional dezvoltat, spre deosebire de piticismul provocat de o hiposecreție tiroidiană. Dentiția secundară este întîrziată. Gonadele sînt insuficient dezvoltate și uneori nanismul hipofizar se complică cu adipozitate sau diabet insipid.

Piticismul poate fi provocat experimental prin hipofizectomie, la șobolani, la cîini, tot așa cum se poate obține o creștere exagerată a organismului tînăr la animalele cărora li se administrează hormon somatotrop în perioada de dezvoltare.

Piticismul hipofizar este provocat clinic de tumori, chisturi sau leziuni degenerative ale hipofizei.

Afecțiuni generalizate ale hipofizei. Boala Simmonds rezultă dintr-o insuficiență globală a hipofizei anterioare, care afectează secundar gonadele, corticosuprarenala și tiroida. În consecință apar dereglări metabolice, ca hipoglicemie, evidentă pe nemîncate, scăderea metabolismului energetic, hipotermie, bilanț azotat negativ, semn al distrucției tisulare, avînd drept efect o cașexie accentuată (fig. 7.17). Tulburările trofice se mai traduc prin atrofia mandibulei și căderea consecutivă a dinților. Dacă nu este tratată adecvat, distrofia tisulară și cașexia pot avea urmări fatale.

Sindromul adipozo-genital (sindromul Fröhlich) este produs de o afecțiune adenohipofizară parțială ce survine la adolescenți. Se caracterizează prin infantilism genital, adipozitate (obezitate) și metabolism scăzut. Cîteodată în urma leziunilor hipofizare extinse, se asociază cu nanism și diabet insipid.

NEUROHIPOFIZA

Neurohipofiza, dezvoltată prin planșeul ventriculului al treilea, este formată din lobul posterior, tija pituitară (pediculul) și partea superioară a acesteia. Tija pituitară este formată din tractul hipotalamo-hipofizar, ce este înconjurat de celule adenohipofizare (*pars tuberalis*). Prin tractul hipotalamo-hipofizar neurohipofiza este legată de nucleul supraoptic, paraventricular și tubercinerum din hipotalamus. Tractul hipotalamo-hipofizar conține aproximativ 50 000 axoni.

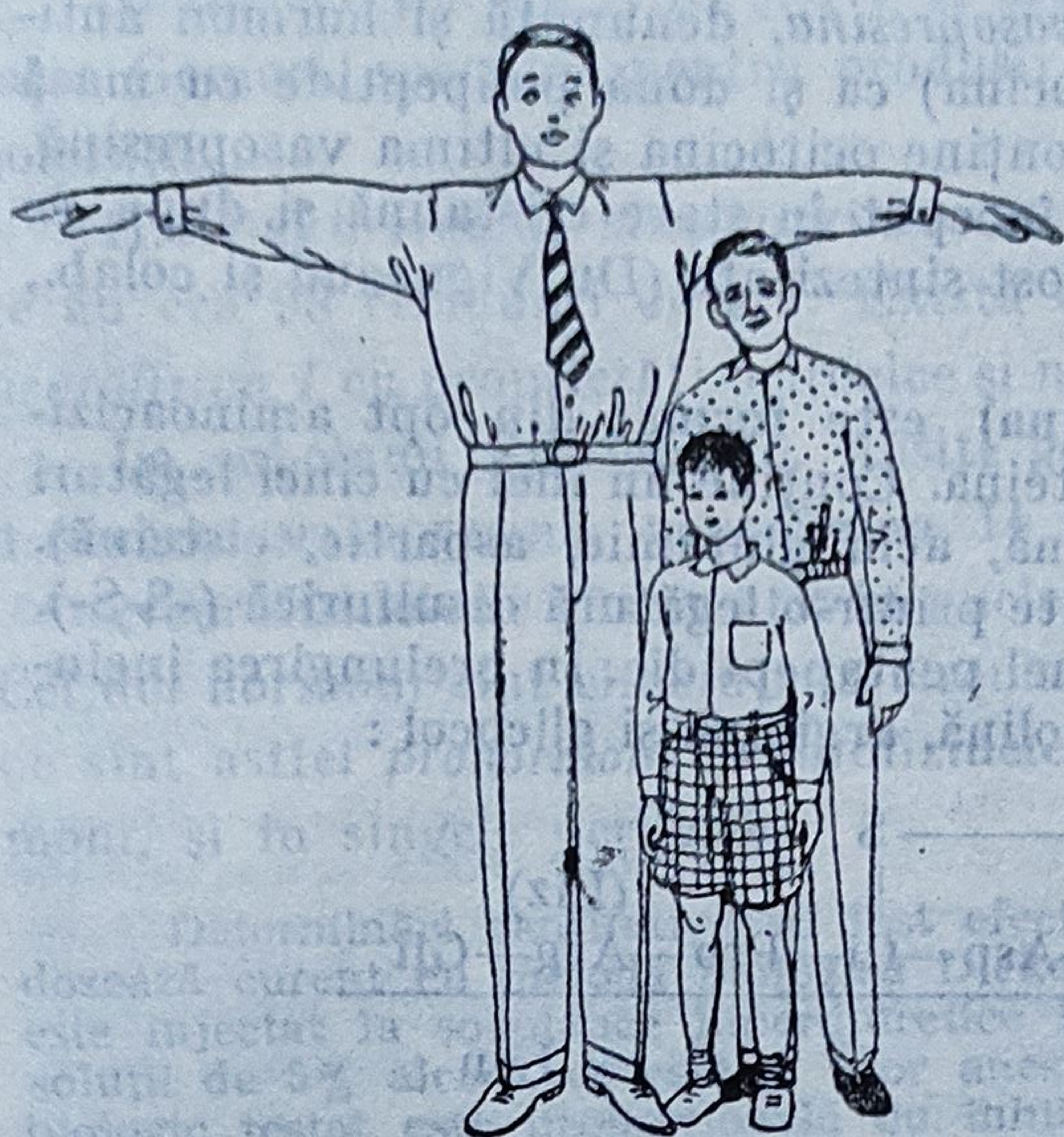


Fig. 7.14 — Gigant în vîrstă de 13 ani și 6 luni în comparație cu un frate de 9 ani și cu tatăl său (Becherebs și Barr).



Fig. 7.15 — Acromegalie. Se distinge mandibula în „galoș" (prognatism) (Kupperman).

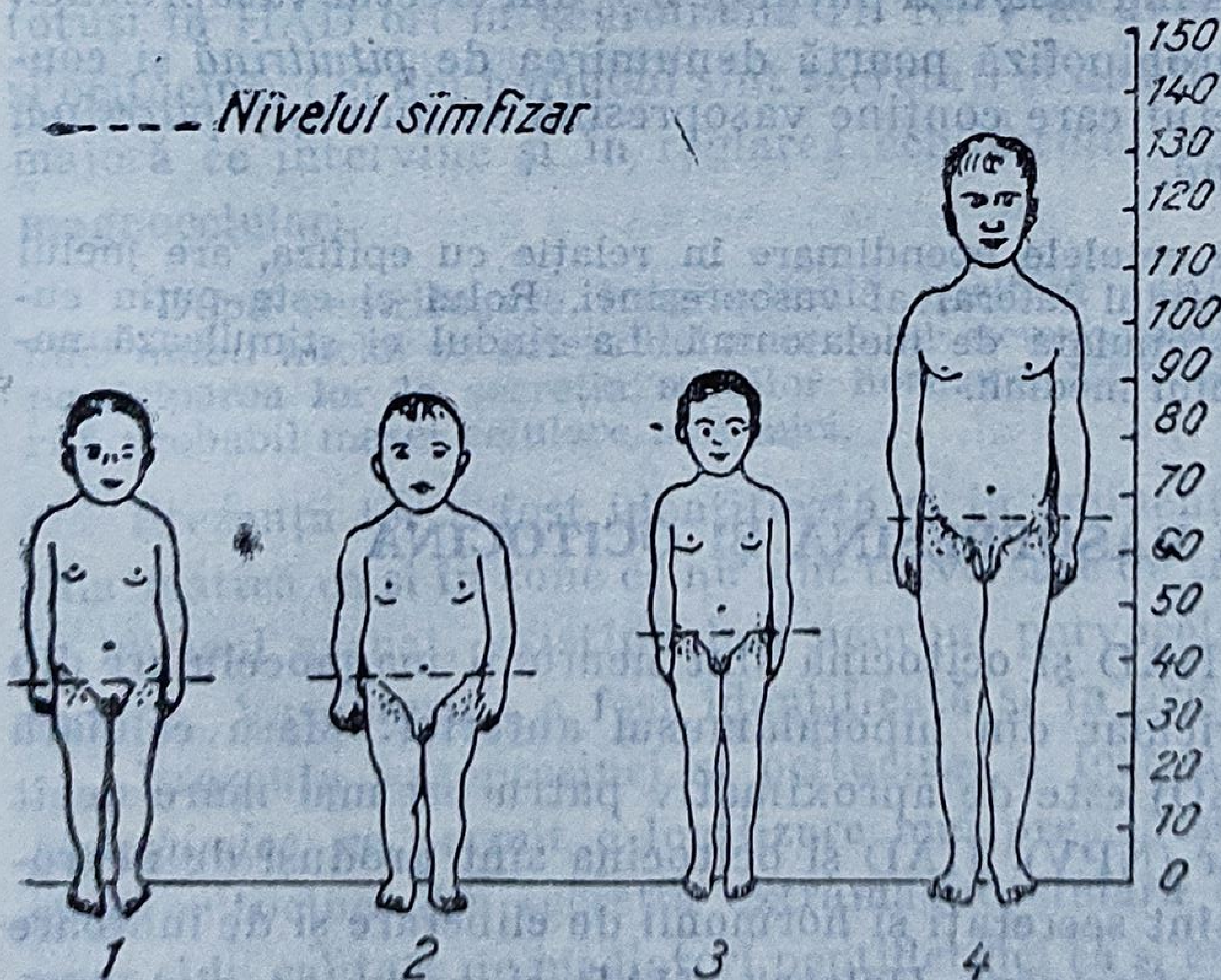


Fig. 7.16 — Copii în vîrstă de trei ani (1) și opt ani (4) normali, cu nanism tiroidia (2), hipofizar (3).

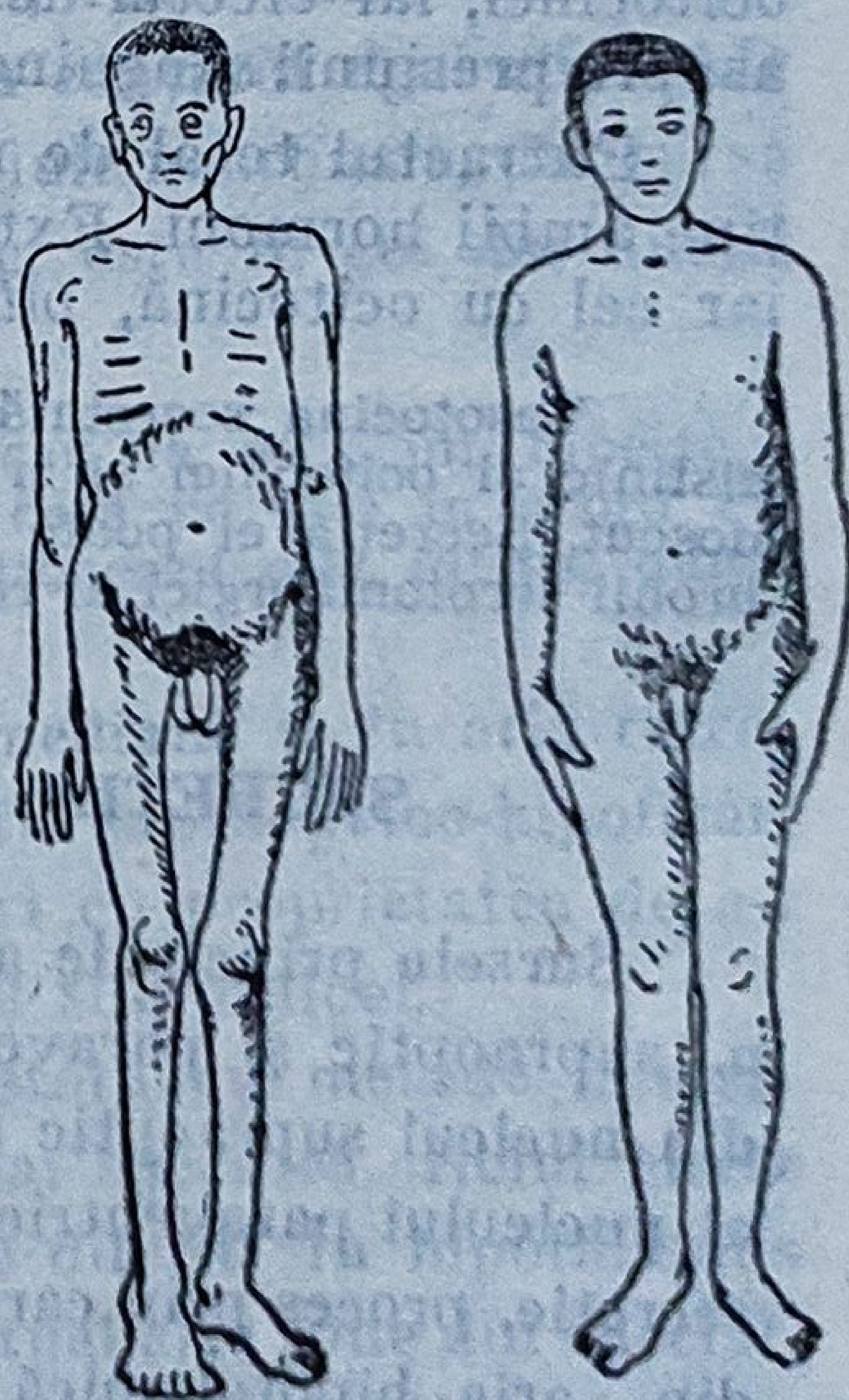
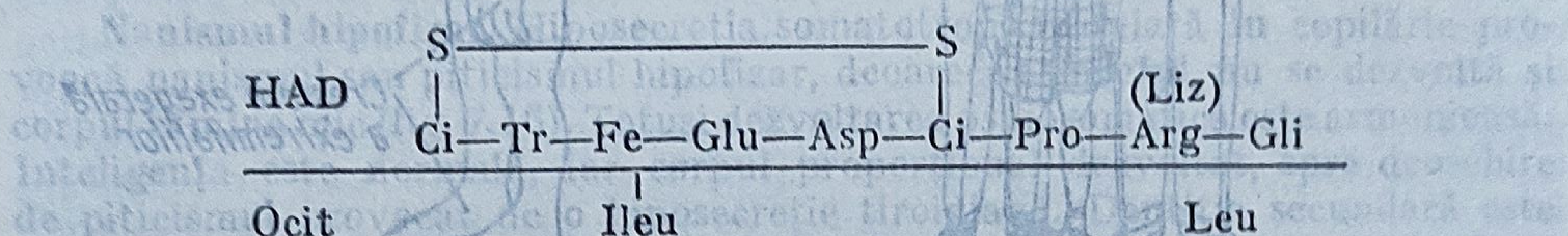


Fig. 7.17 — Boala Simmonds. În dreapta, după tratament (Lucacer).

În neurohipofiză sînt depozitaţi *vasopresina*, denumită şi hormon antidiuretic — HAD — şi *ocitocina* (oxitocina) ca şi două polipeptide cu masă mai mare, *neurofizina I şi II*. Prima conţine ocitocina şi ultima vasopresină. HAD şi ocitocina au fost obţinute la început în stare cristalină şi după ce au fost descrise formulele chimice au fost sintezitate (Du Vigneaud şi colab., 1953).

Hormonul antidiuretic (vasopresina) este format din opt aminoacizi-dacă se are în vedere cistina, şi nu cisteina. Conţine un inel cu cinci legături peptidice (cisteină, tirozină, fenilalanină, acid glutamic, aspartic, cisteină). Cele două molecule de cisteină sînt unite printr-o legătură disulfurică (-S-S-). Molecula de cistină închide astfel un inel pentapeptidic. În prelungirea inelului urmează un tripeptid format din prolină, arginină şi glicocol :



Vasopresina de porc şi cea de hipopotam conţin lizină în loc de arginină, purtînd denumirea şi de lizin-vasopresină, spre deosebire de arginin-vasopresina omului şi a altor specii. Acţiunea antidiuretică a lizin-vasopresinei este mai mică, cea vasopresoare fiind identică.

Ocitocina are o structură chimică asemănătoare cu a vasopresinei, conţinînd însă izoleucină (Ileu) în loc de fenilalanină şi leucină în loc de arginină sau lizină.

Asemănarea chimică între cei doi hormoni explică şi efectele lor comune. Şi vasopresina contractă uterul, însă efectul ei este doar de 5% din acela al ocitocinei, iar efectul de eliminare a laptelui de 20%. Şi ocitocina acţionează asupra presiunii sanguine, avînd însă mai puţin de 5% din efectul vasopresinei.

Extractul total de neurohipofiză poartă denumirea de *pituitrină* şi conţine ambii hormoni. Extractul care conţine vasopresină se numeşte *pitresină*, iar cel cu ocitocină, *pitocină*.

Vasotocina secretată de celulele ependimare în relaţie cu epifiza, are inelul cistinic al ocitocinei şi tripeptidul lateral al vasopresinei. Rolul ei este puţin cunoscut. Secreţia ei poate fi stimulată de melatonină. La rîndul ei stimulează neuronii serotoninergici ai rafeului median.

SECREŢIA DE VASOPRESINĂ ŞI OCITOCINĂ

Sursele principale ale HAD şi ocitocină sînt neuronii magnocelulari din n. supraoptic şi paraventricular din hipotalamusul anterior. Masa celulară din nucleul supraoptic (NSO) este de aproximativ patru ori mai mare decît al nucleului paraventricular (NPV). HAD şi ocitocina sînt produşi de neurosecreţie, proces prin care, sînt secretaţi şi hormonii de eliberare şi de inhibare din „aria hipotalamică hipofizotropă Halasz". HAD şi ocitocina sînt însă neurohormoni, deoarece sînt secretaţi în SNC şi acţionează prin sînge direct asupra unor ţesuturi periferice (nefron şi respectiv uter şi glandă mamară).

Neurosecreţia din NSO şi PV şi alţi nuclei poate fi evidenţiată cu coloraţia Gomori, specifică pentru produşii de secreţie, în general, sau prin alte coloraţii.

HAD şi ocitocina sînt cuprinse în substanţe polipeptidice, neurofizine, ce au cca 98 reziduuri de a.a. Există o *neurofizină principală* şi încă două *neurofizina I* cu proprietăţi ocitocice şi *neurofizina II*, cu proprietăţi de HAD.

La şobolanii Bratleborro, lipsiţi genetic de NSO şi de capacitatea de a secreta vasopresină, neurofizina II lipseşte.

Neurofizinele se găsesc atît în nucleii hipotalamici cît şi în neurohipofiză. Cei doi hormoni sînt eliberaţi în circulaţie din aceste proteine mai complexe, ce sînt astfel *prohormoni*. Neurofizinele se află, alături de cei doi neurohormoni, şi în sîngele periferic.

Determinări cantitative au fost efectuate iniţial prin cromatografie. HAD se dozează curent cu metoda biologică Dieker, prin care lichidul biologic de testare este injectat la şobolance hiperdiuretice în urma introducerii prin gavaj a unei soluţii de 5% alcool, ce este şi uşor anestezic. Cantitatea de HAD din materialul biologic testat este proporţională cu inhibiţia diurezei. Urina este recoltată prin cateterizare. Rezultatele se exprimă în unităţi. Astăzi sînt disponibile şi kituri de dozare radioimunologică (RIA).

Neurofizinele sînt mai uşor de dozat cu RIA din cauza moleculelor mai complexe.

După unii, cei doi hormoni sînt secretaţi de celule diferite, după alţii de o singură celulă dar în proporţii diferite.

Iniţial prin dozare secreţia de vasopresină a fost atribuită NSO şi cea de ocitocină NPV. Prin dozarea biologică şi prin radioimunotestare (RIA) s-a constatat că cei doi nuclei conţin ambii hormoni, NSO fiind mai bogat totuşi în HAD ori în neurofizină II. NPV ar avea un conţinut egal cu HAD şi ocitocină. Cei doi hormoni sînt secretaţi şi de alte celule neuronale, dar sursa majoră ce intervine şi în reglarea echilibrului hidric, este în cei doi nuclei magnocelulari.

După centrifugare longitudinală pozitivă (+Gz) sau la şobolani hipertermici ambii nuclei se golesc de materialul neurosecretor, ceea ce este în acord cu participarea lor la secreţia ambilor hormoni. NPV reacţionează mai intens, datorită probabil masei celulare mai mici.

Prezenţa lor a fost identificată şi în eminenţa mediană şi în aria retrochiasmatică ca şi în zone ce nu sînt traversate de tractul supraoptico-hipofizar, ca nucleul arcuat, existînd deci neuroni parvocelulari cu proprietatea de a-i secreta. Vasopresina a fost identificată şi în organul subfornical.

Prezenţa vasopresinei şi ocitocinei a fost depistată cu metode *imunohistochimice*, ce permit o localizare mai precisă şi mai specifică. Rolul HAD şi al ocitocinei din secreţia extramagnocelulară este diferit. În hipotalamus apar şi în calitate de mediatori peptidergici ca şi eventual alte zone din encefal, ar în eminenţa mediană în calitate de hormoni eliberatori sau inhibitori hipotalamici. Nu se cunoaşte exact rolul lor din acest punct de vedere.

HORMONUL ANTIDIURETIC

Acțiunea principală a hormonului antidiuretic (HAD, vasopresina) așa cum arată și numele, este de a stimula absorbția de apă din tubul colector și, în consecință, în a reține apa în organism. Scade deci diureza. Administrarea de HAD întîrzie mult eliminarea prin urină a apei ingerate. În efectul antidiuretic al HAD se atribuie un rol acidului hialuronic, deoarece sub acțiunea lui crește eliminarea de hialuronidază. HAD deschide porii speciali pentru apă din tubul colector. Acționează în acest sens prin intermediul AMPc, al doilea mesager, format sub acțiunea adenilatciclazei activată prin receptori specifici. Astfel crește permebilitatea tubulară pentru apă, care pătrunde în spațiul interstițial hiperosmotic învecinat (vezi fiziologia renală).

HAD reține apă în organism și la alte niveluri, acțiune însă de importanță cu totul secundară față de cel realizat la nivel renal. Astfel HAD scade secreția gastrică și a salivei ceea ce poate explica uscăciunea gurii în emoții, efecte de asemenea hipervolemice. Hipoclorhidriile din hipertermie, febră sau încălzirea organismului prin mediul hipertermic sau efort pot fi produse printr-o hipersecreție de HAD, prezentă în asemenea circumstanțe. HAD scade cu 40% respirația insensibilă, ceea ce contribuie de asemenea, la retenția apei în organism.

HAD are și o *acțiune vasoconstrictoare*, descrisă înaintea celei antidiuretice, fapt care și-a încetățenit denumirea de vasopresină. Acțiunea vasoconstrictoare nu intervine însă în condiții normale, putînd fi evidențiată doar sub influența unor cantități care depășesc cu mult limitele fiziologice. În concentrații mari crește tensiunea arterială, printr-un efect generalizat arteriolo- și capilaro-constrictor. Are acțiune constrictoare și asupra vaselor coronare, de durată mai mare decît al noradrenalinei. Efectul vasomotor generalizat poate fi util în situații în care presiunea sîngelui este prăbușită, ca în șocul de natură diferită sau după hemoragie, în care și secreția de HAD crește mult.

Reglarea secreției. HAD produs de neuronii magnocelulari din NSO și NPV este transportat, ca și ocitocina, de-a lungul axonilor prin tractul hipotalamo-hipofizar al tijei hipofizare (pituitare). Secționarea tijei hipofizare scade secreția antidiuretinei iar stimularea ei provoacă hipersecreție. Între neurohipofiză și NSO și NPV din hipotalamus există un mecanism de *feedback* realizat probabil prin ramificațiile axonale retrograde, din neurohipofiză în hipotalamus (Ramon y Cajal, 1911). După stimularea electrică a neurohipofizei în celulele neurosecretoare pot fi înregistrate cu microelectrozi (Dyer, 1963) modificări de potențial. Coordonarea procesului de sinteză a hormonilor în corpul neuronal cu cel de eliberare în circulație nu este încă suficient cunoscut.

HAD acumulat în neurohipofiză este preluat în circulație prin capilarele fenestrate de la acest nivel.

Reglatorul principal al secreției de HAD este osmolaritatea plasmei. Secreția de HAD este influențată și de voloreceptori și, mai puțin, de presoreceptori, ca și pe alte căi în urma altor aferențe neuronale (emoții, durere). Hiperosmolaritatea plasmatică stimulează secreția de HAD direct printr-o acțiune pe celulele neurosecretoare din NSO și NPV sau prin intermediul unor osmoreceptori hipotalamici specializați din vecinătate. Injectarea unei soluții hipertone de NaCl în carotidă scade diureza deoarece stimulează secreția de vasopresină (Baisset și Montastruc), restabilind osmolaritatea prin retenție

hidrică (Jewel şi Verney, 1947). Osmoreceptori există şi în zone receptoare periferice, ca în cea aortică şi sinocarotidiană. Impulsurile parvin în acest caz la NSO şi NPV prin aferenţe vagale şi respectiv glosofaringiene. În vecinătatea celor doi nuclei hipotalamici secretori de HAD se află şi centrul setei, stimulat tot de hiperosmolaritate, astfel încît echilibrul hidroosmotic este restabilit prin retenţie hidrică cît şi prin aport hidric, procese ce sînt coordonate astfel central. Creşterea presiunii osmotice cu 1% produce o scădere de cca 10% a diurezei.

Stimularea voloreceptorilor, în special din atriul stîng, prin hipervolemie, inhibă secreţia de HAD şi produce astfel hiperdiureza, normalizînd volemia. Calea aferentă este vagală, cea eferentă este umorală, prin HAD. Reflexul este deci neuro-hormonal (reflexul Henry-Gauer).

Alături de stimularea voloreceptorilor, existenţi şi în atriul drept şi în venele mari, secreţia de HAD este inhibată şi de stimularea unor presoreceptori, ca cei din zona aortică şi sinocarotidiană.

Concomitent prin aceiaşi stimuli este inhibată şi secreţia de aldosteron, efectul fiind convergent în sensul scăderii volemiei, deoarece prin scăderea sodiului plasmatic apa este reţinută mai puţin în patul vascular.

Prin aceste mecanisme diureza este influenţată de factori multipli. Diureza este scăzută în hipertermie (endogenă, ca în febră, după efort fizic, sau prin încălzire datorită unui mediu hipertermic) efect realizat printr-o hipersecreţie de HAD. Aceasta ar putea fi produsă pe mai multe căi : printr-o creştere a presiunii osmotice datorită dehidratării prin transpiraţie ; prin distribuţia periferică a sîngelui şi scăderea presiunii şi volumului sanguin în zonele cardio-vasculare centrale (atriu stîng, zona aortică şi sinocarotidiană), deci printr-un reflex Henry-Gauer inversat ; prin stimularea secreţiei prin încălzirea NSO şi PV, sau a centrului termolitic, ce ar putea acţiona pe aceşti nuclei pe calea unor neuroni intercalaţi.

Stimularea secreţiei de HAD, ce contribuie prin hipodiureză la menţinerea volemiei şi a homeostaziei osmotice, are loc de asemenea în hipergravitaţie longitudinală pozitivă (+Gz). Secreţia de HAD se produce probabil tot prin scăderea volumului şi presiunii în zonele cardio-vasculare (atriu stîng, zona aortică şi sinocarotidiană), prin acumularea sîngelui în teritoriul venos din porţiunea inferioară a corpului, printr-un reflex Henry-Gauer inversat.

Secreţia de HAD este inhibată în imersie, deoarece afluxul crescut de sînge venos din extremităţi în zonele cardio-vasculare centrale stimulează volo- şi presoreceptorii din zonele cardio-vasculare reflexogene centrale ceea ce explică hiperdiureza din aceste circumstanţe, efect semnalat mai demult de balneologi şi explicat azi prin reflexul Henry-Gauer.

Stimularea volo- şi presoreceptorilor din zonele cardio-vasculare centrale transmit prin glosofaringian şi vag impulsuri la nucleul tractului solitar din bulb şi de aici la un grup de neuroni GABA-ergici din bulbul caudal. Prelungirile acestora transmit prin GABA impulsuri inhibitoare la un nucleu de neuroni adrenergici de tip A_1 situat în vecinătate, în porţiunea caudo-ventrolaterală a bulbului. Axonii lor se prelungesc pînă în NSO şi NPV din hipotalamus, unde prin noradrenalină stimulează secreţia de HAD (Feldberg şi Rocha E. Silva Jr., 1981) (fig. 7.18). Pe neuronii magnocelulari secretori

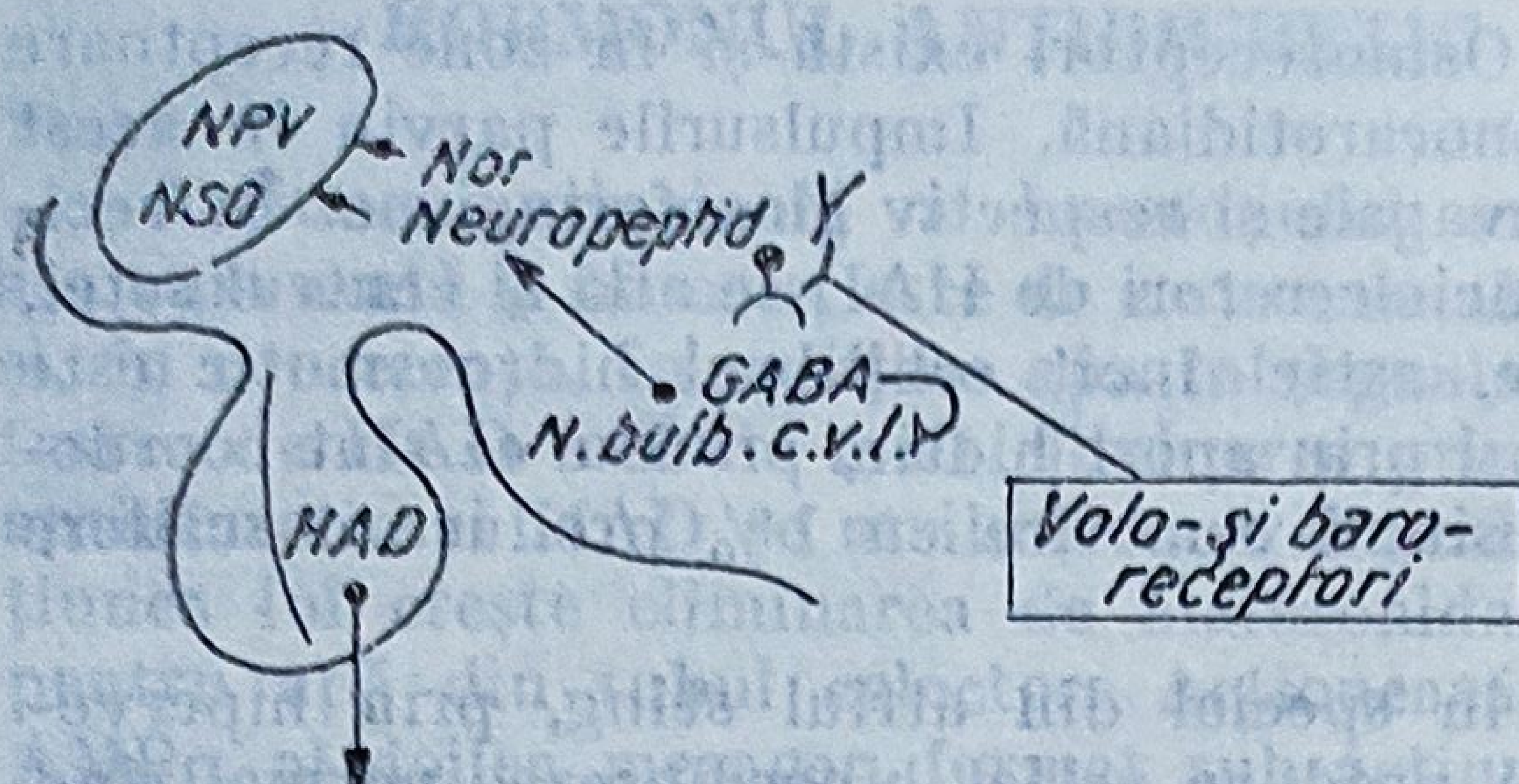


Fig. 7.18 — Căile aferente volo- şi presoceptoare din zonele cardio-vasculare centrale la NSO şi NPV din hipotalamus. N.bulb. c.v.l — nucleu bulbar caudo-ventro-lateral. GABA inhibă N.bulb. c.v.l.

de HAD se află adrenoreceptorii de tip alfa$_1$ care sînt stimulaţi de noradrenalină. În nucleul bulbar caudo-ventro-lateral alături de neuronii adrenergici se găsesc şi neuroni care sintetizează şi secretă neuropeptide, printre care neuropeptidul Y (format dintr-un lanţ de 36 reziduuri de a.a.) (Blessing, 1986). Acesta este de asemenea secretat de neuroni care se termină la nivelul NSO şi NPV, pe care îi stimulează, ca şi noradrenalina.

Prin imersie şi alte situaţii în care sînt stimulaţi receptorii din zonele cardio-vasculare centrale secreţia de HAD este inhibată prin intermediul inhibării de către GABA a neuronilor secretori de noradrenalină şi de neuropeptid Y din bulbul caudo-ventro-lateral. În hemoragii şi alte circumstanţe prin care stimularea receptorilor atriali, aortici şi sinocarotidieni scade, inhibiţia produsă de GABA diminuă şi se secretă mai mult HAD. Acest mecanism presupune existenţa unui important tonus al nucleului bulbar adrenergic amintit.

Secreţia de HAD este inhibată de *alcool*, care produce pe această cale hiperdiureză. Berea este în special hiperdiuretică, conţinînd şi o substanţă specială căreia i s-a atribuit un asemenea efect.

Emoţiile produc lipodiureză prin stimularea secreţiei de HAD. De asemenea *durerea*, cum s-a constatat în experiment, de exemplu, prin stimularea nervului ulnar. Impulsurile sînt transmise la NSO şi PV prin conexiuni neuronale, prin intermediul unor mediatori diversificaţi, unii stimulatori (acetilcolina, angiostensina II) sau inhibitori (dopamina, noradrenalina, serotonina, GABA), ce influenţează în acelaşi sens şi secreţia de ocitocină.

Patologie. Secreţia deficitară de HAD din diferite cauze (inflamaţii, procese tumorale, necroze, fracturi) sau ablaţia neurohipofizei produce diabet insipid. Acesta se caracterizează printr-o hiperdiureză ce poate avea valori de pînă la 10 l/24 ore. Densitatea urinei este corespunzător scăzută, la 1 005—1 007. Ingestia de apă creşte corespunzător (polidipsie). Urina nu conţine zahăr, de unde şi denumirea de insipid atribuită acestui diabet, care prezintă din tabloul simptomatic al diabetului zaharat doar poliurie şi polidipsie. Acesta poate fi produs şi prin leziuni experimentale. Este de asemenea prezent la şobolani Bratleborro, ce sînt genetic lipsiţi de capacitatea sintezei de HAD.

O hipersecreţie de HAD poate fi implicată în anumite forme de hipotensiune.

OCITOCINA

Ocitocina, neurohormon ca şi HAD, are două funcţii principale, de a contracta uterul şi de a provoca ejecţia laptelui.

Ocitocina contractă uterul îndeosebi în faza finală a parturiţiei, acţiune favorizată de excesul de estrogeni. Contribuie deci la expulzarea fătului. Pisicile cu nucleul paraventricular distrus nasc greu. Această acţiune poate fi stimulată excitînd nucleul paraventricular sau tija infundibulară.

Ocitocina este puţin activă pe uterul de femeie negravidă. Stimulează mai puternic uterul de cobăiţă virgină, efect folosit pentru dozare biologică. Secreţia de ocitocină este produsă şi de stimuli sexuali care provoacă pe această cale contracţii uterine favorizînd deplasarea spermatozoizilor şi fecundarea ovulului.

Ocitocina provoacă ejecţia laptelui în timpul alăptării, prin contracţia celulelor mioepiteliale şi a musculaturii ductelor mamare. Secreţia de ocitocină este declanşată prin supt pe cale reflexă, printr-un reflex neuro-hormonal, prin mecanoreceptorii de la nivelul mamelonului. Ugerul anesteziat nu expulzează laptele. Expulzarea laptelui poate fi provocată totuşi stimulînd mecanic prin muls un uger învecinat. Excitaţiile ugerului sînt transmise pe cale nervoasă la nucleul paraventricular şi stimulează astfel secreţia de ocitocină, care ajunge prin tija hipofizară, ca şi HAD, în neurohipofiză şi apoi prin circulaţie la glandele mamare. Din practica zootehnică se ştie că expulzarea laptelui din ugerul de vacă are loc abia după un anumit interval (30″) de la începutul mulsului, ceea ce se explică prin calea eferentă, ce este provocată prin excitaţii.

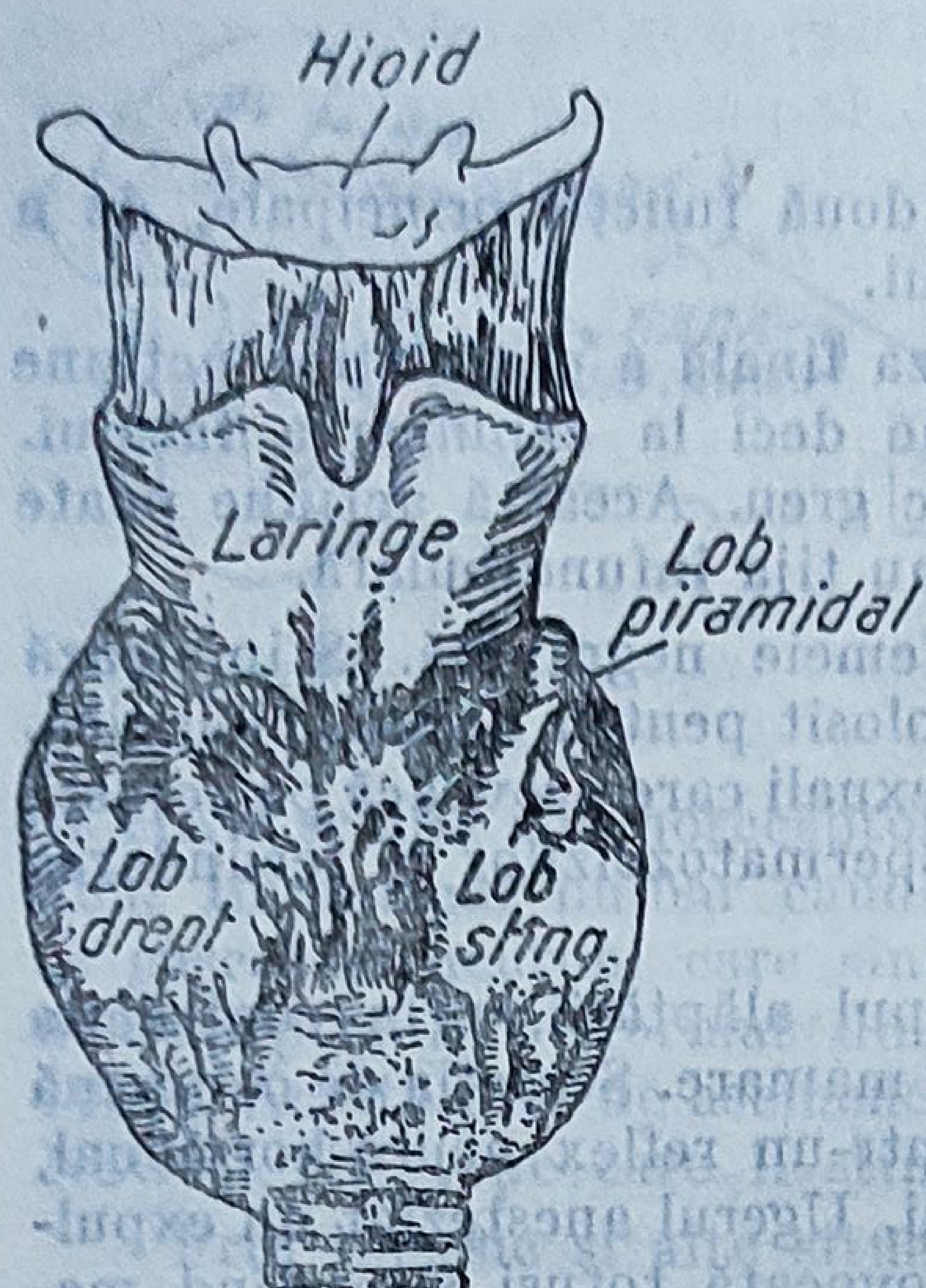
Influenţa ocitocinei asupra expulzării laptelui poate fi ilustrată în decursul naşterii la femei care se află în faza de alăptare de la o naştere anterioară. Expulzia laptelui poate fi observată odată cu fiecare contracţie uterină (Günther, 1948).

Efectul ocitocinei de ejecţie a laptelui este independent de procesul de secreţie a laptelui, care este stimulat de prolactină (PRL) şi, secundar de STH şi de hormonii tiroidieni.

TIROIDA

Structura. Tiroida cîntăreşte 20—35 g, fiind cea mai voluminoasă glandă endocrină. Se dezvoltă din peretele anterior al faringelui, la adult persistînd ductul tiroglosal, care o leagă de baza limbii, ce conţine uneori fragmente de glandă (fig. 7.19).

Tiroida este formată dintr-o stromă conjunctivă care conţine foliculi (acini) cu un diametru de 50—150 μ, tapisaţi cu celule epiteliale cuboide, dispuse într-un singur strat. În interiorul lor se află substanţa coloidală, care conţine produsul de secreţie al celulelor foliculare (fig. 7.20). Procesul de secreţie este intens, fapt demonstrat de existenţa unui aparat Golgi bine dezvoltat şi a numeroase mitocondrii. În cursul activităţii, în jurul aparatului Golgi apar mici picături de coloid.



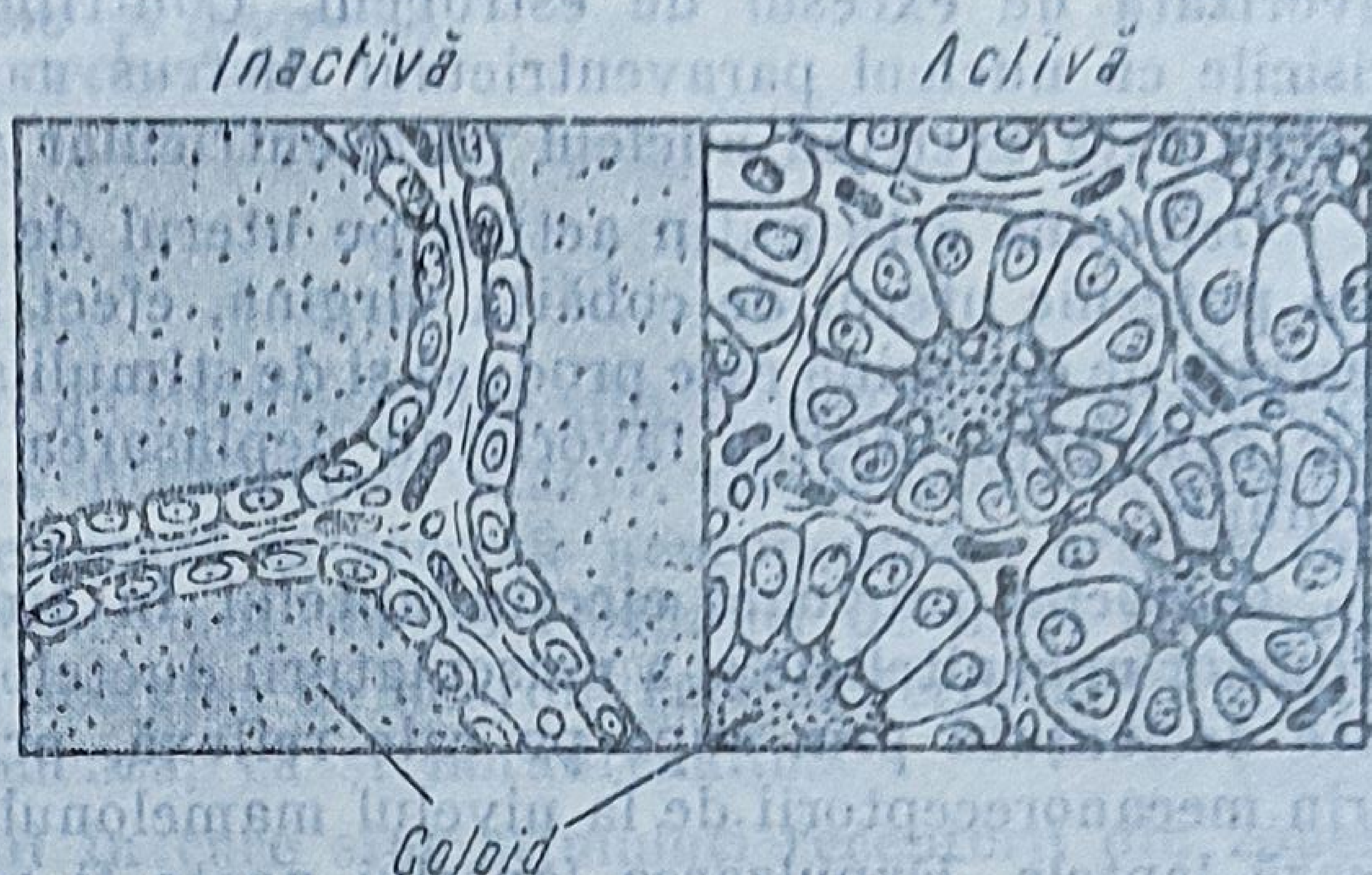


Fig. 7.19 — Glanda tiroidă.

Fig. 7.20 — Secțiune printr-o glandă tiroidă normală. Foliculi cu „coloid" (Herschel).

Vascularizație. Tiroida este vascularizată de arterele tiroidiană superioară și inferioară, prezentînd cel mai mare debit circulator din toate țesuturile. Prin glandă, în decurs de o oră trec 5 l sînge.

Inervația tiroidei provine din simpatic și vag. Fibrele simpatice provin din segmentele toracale 2—3 (T_2—T_3) și ajung la nivelul glandei după ce fac sinapsa cu cel de al doilea neuron în ganglionul cervical superior și mijlociu. Inervația parasimpatică este asigurată de nervul laringian superior.

SINTEZA HORMONILOR TIROIDIENI

Tiroxina și triiodtironina se formează prin fixarea iodului de tirozină, în substanța coloidală unde se află legată într-un complex tiroglobulinic.

Sinteza hormonilor tiroidieni are loc în celulele foliculare și în substanța coloidală. Începe prin transportul iodului din plasmă prin membrana bazală în celulele foliculare. Acest transport este un proces activ pentru că are loc împotriva gradientului de concentrație și a încărcării electrice (de —50 mV citoplasmă față de mediul extracelular, plasmă și coloid), printr-o pompă de iod ce este inhibată de oubaină, ceea ce demonstrează participarea unei ATP-aze Na-K. Concentrația iodului în celula foliculară este de 10—100 ori mai mare decît în plasmă. Pătruns în citoplasmă iodul ionic este oxidat cu ajutorul unei peroxidaze. Pierzînd un electron se transformă în iod atomic. Oxidarea este împiedicată de diferite substanțe, ca thiouracilul, care leagă iodul.

Iodul atomic astfel format este transferat pasiv prin polul apical al celulei foliculare în substanță coloidală. Aici se leagă de tirozina din tiroglobulină.

Tirozina fixată în tiroglobulină (gr. mol. 670 000) este inițial iodată în poziția 3, formînd monoiodtirozina (MIT) (T_1) și apoi în poziția 5, formînd

diiodtirozina (DIT) (T_2) (3-5-tironină). Două molecule de DIT se condensează oxidativ formînd tetraiodtironina sau tiroxina (T_4 — 3, 5, 3′, 5′ I tironina). Prin combinarea unei molecule de MIT cu una de DIT se formează triiodtironina (3,5,3′). Cei doi hormoni ai tiroidei sînt triiodtironina (T_3) și tiroxina (T_4). Există în circulație și o formă reversă de T_3 (3, 3′, 5′ triiodtironina), fără acțiune.

Tiroglobulina este sintetizată în celula foliculară și este eliminată prin exocitoză în substanță coloidală. T_3 și T_4 conținute în tiroglobulină se depozitează în substanța coloidală. Complexul molecular T_3 și T_4 tiroglobulină din substanța coloidală este apoi ingerat prin *pinocitoză* la polul apical al celulei foliculare și desfăcut de o *protează*, eliberată de lizozomul cu care vezicula înglobată se învecinează. Se eliberează astfel T_4, T_3, DIT, MIT și globulină.

Globulina se transformă din nou în tiroglobulină și, împreună cu cea nou formată, se elimină din celulă în coloid, servind la formarea complexului tiroglobulină — T_3 și T_4 ca și de MIT și DIT.

Hormonii tiroidieni T_3 și T_4 eliberați în citoplasma foliculară pătrund în sînge prin membrana fenestrată a capilarelor din apropierea membranei bazale. MIT și DIT din citoplasmă sînt deiodinati cu ajutorul unei *dehalogenaze*. Tirozina rezultată este înglobată în molecula de tiroglobulină nou sintetizată în citoplasmă, iodul din T_1 și T_2 fiind introdus, alături de cel provenit din plasmă în substanța coloidală.

Hormonii tiroidieni (T_4, T_3) ajunși în plasmă sînt fixați și transportați de proteine, de albumină, de o prealbumină și de o globulină. Cea mai mare capacitate de fixare a hormonilor tiroidieni o are albumina (TBA : tiroxin binding albumina), deoarece este în cantitatea cea mai mare, apoi o prealbumină (TBPA : tiroxin binding prealbumin) și cea mai mică, o globulină (TBG : tiroxin binding globulin). Afinitatea tiroxinei pentru aceste proteine este însă inversă, cea mai mare fiind pentru TBG și apoi pentru TBPA și albumină. Și T_3 este mai mult legată de TBG (75%) și mai puțin de albumină (25%) și nu se leagă de TBPA. Legătura T_3 cu TBG este și mai labilă, fiind ușor cedată, ceea ce conferă triiodtironinei o importanță funcțională mai mare decît tiroxinei, în pofida concentrației ei mai mici. Activi sînt hormonii (T_3, T_4) nelegați, liberi.

Din faptul că numai hormonii tiroidieni liberi sînt activi, rezultă că disponibilitatea lor este în funcție de concentrația plasmatică a proteinelor de care se leagă, care poate fi modificată în diferite circumstanțe. Acțiunea hormonilor tiroidieni poate fi astfel deficitară în pofida unei secreții normale din cauza unei concentrații mari a transportorilor. Este perturbat pe această cale și servo-mecanismul (*feedback*-ul negativ) secreției de hormoni circulanți, deoarece și acesta este realizat doar de hormonii liberi.

Sinteza unor compuși iodați de tiroxină (MIT și DIT) poate avea loc într-o mică măsură și în alte țesuturi capabile să capteze iodul (glande salivare, mucoasă gastrică, placentă, corpi ciliari, glande mamare, cortex-adrenal, hipofiză posterioară). Transportul iodului în aceste țesuturi contra gradientului de concentrare nu este influențat de TSH, ca în cel folicular din tiroidă. Sinteza de compuși iodați ai tiroidei a putut fi reprodusă și *in vitro*, obținîndu-se diferiți produși de conjugare, ca iodcazeina sau iodinsulina.

diiodtirozina (DIT) (T_2) (3-5-tironină). Două molecule de DIT se condensează oxidativ formînd tetraiodtironina sau tiroxina (T_4 — 3, 5, 3', 5' I tironina). Prin combinarea unei molecule de MIT cu una de DIT se formează triiodtironina (3,5,3'). Cei doi hormoni ai tiroidei sînt triiodtironina (T_3) şi tiroxina (T_4). Există în circulaţie şi o formă reversă de T_3 (3, 3', 5' triiodtironina), fără acţiune.

Tiroglobulina este sintetizată în celula foliculară şi este eliminată prin exocitoză în substanţă coloidală. T_3 şi T_4 conţinute în tiroglobulină se depozitează în substanţa coloidală. Complexul molecular T_3 şi T_4 tiroglobulină din substanţa coloidală este apoi ingerat prin *pinocitoză* la polul apical al celulei foliculare şi desfăcut de o *protează*, eliberată de lizozomul cu care vezicula înglobată se învecinează. Se eliberează astfel T_4, T_3, DIT, MIT şi globulină.

Globulina se transformă din nou în tiroglobulină şi, împreună cu cea nou formată, se elimină din celulă în coloid, servind la formarea complexului tiroglobulină — T_3 şi T_4 ca şi de MIT şi DIT.

Hormonii tiroidieni T_3 şi T_4 eliberaţi în citoplasma foliculară pătrund în sînge prin membrana fenestrată a capilarelor din apropierea membranei bazale. MIT şi DIT din citoplasmă sînt deiodinati cu ajutorul unei *dehalogenaze*. Tirozina rezultată este înglobată în molecula de tiroglobulină nou sintetizată în citoplasmă, iodul din T_1 şi T_2 fiind introdus, alături de cel provenit din plasmă în substanţa coloidală.

Hormonii tiroidieni (T_4, T_3) ajunşi în plasmă sînt fixaţi şi transportaţi de proteine, de albumină, de o prealbumină şi de o globulină. Cea mai mare capacitate de fixare a hormonilor tiroidieni o are albumina (TBA : tiroxin binding albumina), deoarece este în cantitatea cea mai mare, apoi o prealbumină (TBPA : tiroxin binding prealbumin) şi cea mai mică, o globulină (TBG : tiroxin binding globulin). Afinitatea tiroxinei pentru aceste proteine este însă inversă, cea mai mare fiind pentru TBG şi apoi pentru TBPA şi albumină. Şi T_3 este mai mult legată de TBG (75%) şi mai puţin de albumină (25%) şi nu se leagă de TBPA. Legătura T_3 cu TBG este şi mai labilă, fiind uşor cedată, ceea ce conferă triiodtironinei o importanţă funcţională mai mare decît tiroxinei, în pofida concentraţiei ei mai mici. Activi sînt hormonii (T_3, T_4) nelegaţi, liberi.

Din faptul că numai hormonii tiroidieni liberi sînt activi, rezultă că disponibilitatea lor este în funcţie de concentraţia plasmatică a proteinelor de care se leagă, care poate fi modificată în diferite circumstanţe. Acţiunea hormonilor tiroidieni poate fi astfel deficitară în pofida unei secreţii normale din cauza unei concentraţii mari a transportorilor. Este perturbat pe această cale şi servo-mecanismul (*feedback*-ul negativ) secreţiei de hormoni circulanţi, deoarece şi acesta este realizat doar de hormonii liberi.

Sinteza unor compuşi iodaţi de tiroxină (MIT şi DIT) poate avea loc într-o mică măsură şi în alte ţesuturi capabile să capteze iodul (glande salivare, mucoasă gastrică, placentă, corpi ciliari, glande mamare, cortex-adrenal, hipofiză posterioară). Transportul iodului în aceste ţesuturi contra gradientului de concentrare nu este influenţat de TSH, ca în cel folicular din tiroidă. Sinteza de compuşi iodaţi ai tiroidei a putut fi reprodusă şi *in vitro*, obţinîndu-se diferiţi produşi de conjugare, ca iodcazeina sau iodinsulina.

ACȚIUNEA HORMONILOR TIROIDIENI

Consumul tisular de oxigen. Hormonii tiroidieni cresc consumul de oxigen, de unde rezultă o creștere a metabolismului energetic, și un efect calorigen. Sub acțiunea lor excesivă metabolismul bazal (MB) poate crește pînă la +100, ca după administrarea lor din sursă exogenă sau în hipertiroidism.

Se pare că *primum movens* în aceste efecte este o hiperplazie și hipertrofie inițială a mitocondriilor, ceea ce explică intensificarea metabolismului energetic, acesta fiind sediul fosforilării oxidative. Dezvoltarea mitocondriilor are probabil loc prin efectul de stimulare sub influența hormonilor tiroidieni a enzimelor care determină sinteza țesutului mitocondrial.

Efecte cardio-vasculare. Prin efectul calorigen excesul de hormoni tiroidieni stimulează și procesele de termoliză. Hipertermia produsă de hormonii tiroidieni este urmată de o vasodilatație periferică și de deschiderea șunturilor arteriolo-venoase, cu efect termolitic. Scade astfel rezistența periferică și în consecință presiunea diastolică. Totodată, hormonii tiroidieni au efect inotrop pozitiv, deoarece favorizează acțiunea catecolaminelor. Hormonii tiroidieni se pare că au calitatea de a crește numărul de beta-receptori adrenergici, favorizînd astfel efectul inotrop pozitiv. Rezultatul este o creștere a presiunii sistolice. Datorită scăderii concomitente a presiunii diastolice, crește presiunea diferențială (presiunea pulsului). Există și receptori speciali pentru hormonii tiroidieni. Relații cu adrenalina și noradrenalina există și în privința efectului calorigen. Efectul calorigen al catecolaminelor se manifestă exclusiv în prezența hormonilor tiroidieni, aceștia avînd deci un rol permisiv. Există și alte numeroase intercorelații între catecolamine și hormonii tiroidieni, ca de exemplu, efectul pe sistemul reticular activator ascendent.

Efecte pe metabolismul intermediar. *Metabolismul glucidic.* Creșterea consumului de O_2 este corelată cu un consum crescute de glucide, lipide și, mai puțin, de proteine. Hormonii tiroidieni au un efect hipergliceminat, prin stimularea unor receptori specifici și prin sensibilizarea beta-receptorilor catecolaminici. În consecință adenilatciclaza generează cAMP, care activează proteinatkinază și fosforilaza și inhibă glicogensintetaza. Consecința este o depolimerizare a glicogenului. Această acțiune poate fi blocată de propranolol, betablocant adrenergic. La hiperglicemia produsă de hormonii tiroidieni contribuie și o stimulare a absorbției intestinale de glucoză. Printr-un exces hormonal hiperglicemia se poate manifesta chiar prin glicozurie. Hiperglicemia stimulează secreția insulinei din celulele B ale pancreasului endocrin, care favorizează transferul intracelular al glucozei și consumul ei. Prin epuizarea celulelor B excesul de hormoni tiroidieni poate produce un diabet meta-tiroidian, tot astfel cum se produce un diabet meta-hipofizar.

Hormonii tiroidieni asigură și o eritropoeză normală. Hipotiroidismul poate fi cauza unei anemii. La eritropoeză contribuie stimularea absorbției de ciancobalamină (vit. B_{12}). Hormonii tiroidieni intervin și în transformarea în ficat a carotenelor în vitamina A. Carența de hormoni tiroidieni afectează această transformare, rezultatul fiind o îngălbenire a tegumentelor din cauza acumulării de caroten, care scutește însă sclerotica, spre deosebire de icterul hepatic. Consumul mărit de glucide sub influența hormonilor crește necesitatea de vitamina B_1 (thiamină).

Metabolismul lipidic. Odată cu stimularea consumului de glucoză hormonii tiroidieni introduc în circuitul metabolic un surplus de lipide. Consumul energetic este îndreptat astfel spre lipide. În consecință are loc o diminuare a

țesutului adipos. Unul din efectele specifice ale hormonilor tiroidieni este scăderea colesterolemiei, produsă de un transfer crescut al colesterolului din plasmă în hepatocit. Hormonii tiroidieni stimulează și eliberarea de colesterol din hepatocit, balanța fiind însă în favoarea influxului și consumului de colesterol.

Efectul hipocolesterolemic este mai prompt decît cel calorigen, ceea ce demonstrează o cale specifică de acțiune.

Un efect hipocolesterolemic are și un produs de degradare al T_4-TETRAC (3, 5, 3', 5'-tetraindolhydroaceticacid) ce pare a fi lipsit de acțiuni secundare, fapt ce îl recomandă în acest scop.

Metabolismul proteic. Efectele asupra metabolismului proteic sînt complexe, multiple și diversificate. În condiții normale, hormonii tiroidieni au efect anabolizant, asigurînd dezvoltarea țesuturilor. În hipertiroidism apare însă o distrucție a structurilor proteice, ceea ce contribuie alături de efectul de diminuare a țesutului adipos, la emaciere. Este astfel afectat și țesutul muscular. Rezultă un bilanț azotat negativ, exprimat prin creșterea azotului urinar. Tot din cauza atrofierii musculare crește și eliminarea urinară a creatininei și a potasiului. Hormonii tiroidieni acționează și pe proteinele structurale din țesutul osos, ceea ce produce în hipertiroidism o demineralizare pînă la osteoporoză. Se instalează consecutiv și hipercalcemie și o eliminare crescută de calciu prin urină. Crește și eliminarea hidroxiprolinei, expresie a intensificării metabolismului colagenului.

Hormonii tiroidieni în exces dezagregă glicoproteinele din țesutul cutanat, care, prin presiunea coloid-osmotică ce o dezvoltă rețin o cantitate de apă. Din dislocarea de către hormonii tiroidieni a glicoproteinelor cutanate rezultă prin mobilizarea apei hiperdiureză. Acest efect se manifestă în special prin administrarea de hormoni tiroidieni la mixedematoși, bolnavi care datorită unei insuficiențe tiroidiene prezintă un edem cutanat prin acumularea de glicoproteine. Hiperdiureza antrenează și o eliminare excesivă de NaCl și alte săruri, producînd o demineralizare a organismului.

Hormonii tiroidieni favorizează acțiunea somatotropinei (STH) de dezvoltare a plăcii epifizare. Concurează astfel la creștere, dezvoltînd oasele lungi. Insuficiența tiroidiană produce o închidere prematură a plăcii epifizare și deformarea oaselor, dînd un aspect somatic caracteristic pentru nanismul tiroidian.

Multe din efectele hormonilor tiroidieni pot fi explicate prin stimularea diferitelor enzime printr-o acțiune la nivelul nucleului, în care pătrund, așa cum s-a putut constata cu ajutorul substanțelor marcate. Există, cum s-a amintit, și o cale de acțiune prin stimularea unor receptori membranali.

Stimularea este transmisă ADN-ului și ARN-ului mesager. În consecință sinteza de enzime crește. Pe această cale sînt probabil stimulate, cum s-a arătat, și enzimele mitocondriale, ceea ce ar putea explica și hipertrofia și hiperplazia mitocondrială, calea prin care are loc și intensificarea fosforilării și a capacității de a consuma mai mult oxigen.

Acțiune morfogenetică. Hormonii tiroidieni au o acțiune morfogenetică și trofică, contribuind la dezvoltarea armonioasă a organismului, pe anumite specii manifestîndu-se mai particular. Astfel, intervin în metamorfoza mormolocilor de broască determinînd desprinderea cozii (fig. 7.21). Aceasta poate fi demonstrată și *in vitro* pe fragmente de coadă, pe care o segmentează. O acțiune

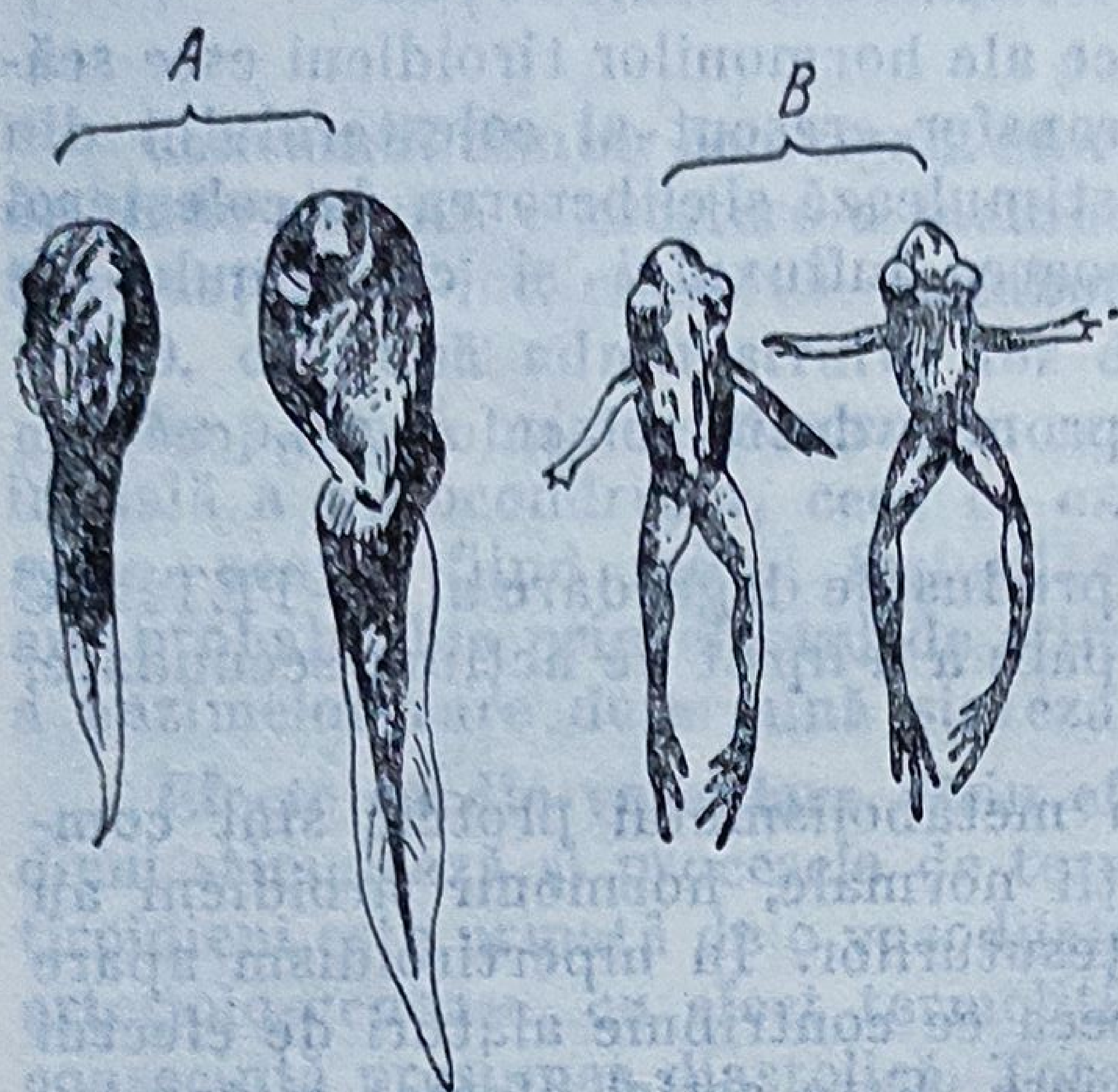


Fig. 7.21 — Extirparea tiroidei împiedică metamorfoza mormolocilor de broască (Allen) : A — tiroidectomie ; B — broaşte tinere netiroidectomizate, dezvoltate normal.

morfogenetică particulară a extractului tiroidian poate apărea şi la *axolot*, animal care prezintă ca adult forma de larvă cu branhii şi duce o viaţă acvatică. Sub influenţa extractului tiroidian, respiraţia branhială se transformă în respiraţie pulmonară iar animalul se deplasează pe uscat.

Acţiune asupra sistemului nervos. *Sistemul nervos vegetativ.* Hormonii tiroidieni contribuie la menţinerea unui tonus normal al sistemului nervos vegetativ (SNV). În exces (hipertiroidism sau administrare de hormoni tiroidieni) sînt stimulatori atît ai SNV simpatic, cît şi parasimpatic, cum rezultă din efectele asupra inimii, tractului digestiv şi al altor ţesuturi. Au deci un efect amfotonic. Acest efect se manifestă prin intermediul unor centri encefalici. Hipertonia simpatică contribuie la tahicardie şi mai ales la extrasistolele din hipertiroidism.

Are loc de asemenea o tendinţă spre transpiraţie dependentă de simpatic, deci în zonele planto-palmare şi în alte zone ce depind de impulsurile emotive. Hipertonia parasimpaticului se exprimă pe tractul digestiv printr-o creştere a motricităţii.

Hipertiroidismul scade însă secreţia gastrică în pofida hipertoniei parasimpatice. Ulcerul gastric este mai frecvent la hipotiroidieni.

SNC de relaţie. Hormonii tiroidieni au multiple efecte pe sistemul nervos central de relaţie (SNR). Sînt necesari pentru dezvoltarea normală a inteligenţei. În perioada de formare a creierului acest efect este direct, pentru că bariera hemato-encefalică încă nu este dezvoltată. În deficienţa lor la copii mielinizarea este afectată. Lipsa lor este urmată de o arierare mintală, de idioţie. Acţiunea directă pe dezvoltarea creierului are şi TRH-ul, care ajută mielinizarea. Ulterior efectul lor pe encefal se manifestă poate prin sistemul reticulat ascendent stimulat de adrenalină, cu care hormonii tiroidieni sînt corelaţi printr-o acţiune de sensibilizare. Excesul de h. tiroidieni produce o creştere a capacităţii de asociaţie, atribut al inteligenţei, dar în cele din urmă fugă de idei, incoerenţă, nervozitate, în extremis psihoze, ca la bazedowieni.

Pe sistemul somatic motor, excesul se manifestă printr-o scurtare a perioadei de latenţă a reflexelor tendinoase, aspect mai puţin specific, putînd fi generat şi de alte cauze.

Metabolismul bazal. Funcția tiroidiană poate fi explorată prin determinarea metabolismului bazal care constituie o probă curentă practicată în trecut și în prezent pe scară întinsă, informînd în general asupra intensității oxidațiilor celulare. Este o probă nespecifică pentru tiroidă, în măsura în care intensitatea metabolismului bazal depinde și de alți factori decît de hormonii tiroidieni. Are totuși valoare orientativă.

Iodocaptarea. Funcția tiroidiană se examinează și prin captarea de către tiroidă a iodului radioactiv (^{131}I sau ^{125}I) introdus în sînge, cu ajutorul unor detectori calibrați, plasați pe tiroidă. Captarea iodului radioactiv crește în hiperfuncția tiroidiană și scade în hipofuncție. La animalele hipofizoprive captarea decurge mai lent pentru că lipsește TSH-ul. Scade de asemenea în tratamentul cu tiroxină, deoarece eliberarea de TSH este inhibată printr-un *feedback* negativ. O determinare a conținutului iodului radioactiv în plasmă ajută la interpretarea funcționalității tiroidei.

Scintigrafia tiroidiană. Este o metodă folosită la bolnavii cu noduli tiroidieni, adenoame toxice, tirotoxicoză sau suspiciune de cancer. După administrarea de ^{131}I sau ^{99}tehnețiu se obține o „hartă" a tiroidei radioactive.

Dozarea iodului. Iodul combinat din plasmă este crescut în hipertiroidism și scăzut în hipotiroidism. Valoarea dozării iodului pentru explorarea hormonilor tiroidieni este însă limitată de prezența iodului și în alți compuși.

Radioimunotestarea. Concentrația plasmatică de T_3 și T_4 poate fi măsurată mai exact prin radioimunotestare (RIA).

Reflexograma unor reflexe tendinoase, a căror perioadă latentă scade în hipertiroidism, este de real ajutor în diagnostic.

REGLAREA SECREȚIEI DE HORMONI TIROIDIENI

Secreția de hormoni tiroidieni este reglată prin impulsuri ce pleacă de la diferite niveluri. Ea poate fi influențată de impulsuri *exogene*, cele de origine corticală ce generează emoții, care ajung la hipotalamus prin sistemul limbic și prin alte căi ce leagă hipotalamusul de restul encefalului, sau *endogene* reprezentate de substanțe circulante sau stimuli nervoși periferici. Aceste aferențe converg pe nucleii hipotalamici care secretă hormonul hipotalamic stimulator al secreției de tirotropină (TRH-tyrotropin releasing hormone).

Mediatorii chimici ai neuronilor ce aferentează nucleii hipotalamici secretori de THR sînt substanțe ca noradrenalina, serotonina ș.a. TRH-ul este un tripeptid cu structură cunoscută, primul sintetizat din seria hormonilor hipotalamici. Celulele care secretă TRH sînt situate în nucleul dorso-median, ventro-median, paraventricular și arcuat. TRH este depozitat în eminența mediană. De aici este transferat prin sistemul port hipofizar în adenohipofiză într-o măsură ce depinde de substanțele ce parvin prin circulația sistemică la sistemul port hipotalamic.

Preluat de circulația portală TRH-ul stimulează secreția de TSH (thyroid stimulating hormon, tirotropina) secretat de celule bazofile din adenohipofiză.

TSH-ul este o glicoproteină ce conține două subunități: *alfa*, identică cu cea din FSH și LH și asemănătoare cu a gonadotropinei corionice umane

(human corionic gonadotropin, HCG) şi *beta*, specifică care diferenţiază aceşti hormoni.

La nivelul tiroidei TSH-ul acţionează pe receptorii de pe membrana celulelor foliculare, activînd adenilatciclaza şi formarea de cAMP. Acesta activează la rîndul lui enzimele intracelulare care intervin în captarea iodului, în sinteza şi secreţia h. tiroidieni.

Hormonii tiroidieni acţionează parţial prin receptori membranali şi consecutiv prin intermediul cascadei de reacţii iniţiate de cAMP. Acţiunea lor este mai mult intracelulară prin ARN după ce străbat membrana celulară şi nucleară. Acţiunea hormonilor tiroidieni este lentă.

TSH-ul stimulează pompa de iod de la polul bazal al celulei, sinteza hormonilor tiroidieni în substanţa coloidală, sinteza tiroglobulinei în celula foliculară, procesul de pinocitoză şi inclavarea complexului T_3—T_4-tiroglobulină în celula foliculară, eliberarea din complexul T_3-T_4-trioglobulină de T_3 şi T_4 şi eliminarea de T_3 şi T_4 în circulaţie, cu alte cuvinte intervine în toate etapele de sinteză şi eliberare de hormoni tiroidieni.

Concentraţia plasmatică de hormoni tiroidieni este limitată de metabolizarea lor în ficat (afecţiunile hepatice pot produce hipertiroidie) şi de intervenţia unor bucle de *feedback* realizate de prezenţa în plasmă de hormoni tiroidieni ca şi probabil de cea a unor produşi metabolici care rezultă din acţiunea lor. Aceştia sînt transportaţi pe cale arterială la capilarele din eminenţa mediană şi inhibă eliberarea TRH-ului în capilarele porte şi în adenohipofiză. Consecutiv secreţia de TSH şi de T_3 şi T_4 scad. Dacă nivelul hormonilor tiroidieni este scăzut eliberarea de TRH din eminenţa mediană creşte, restabilind nivelul plasmatic al h. tiroidieni. Aceleaşi substanţe purtate de circulaţia portă pot să ajungă şi în hipofiză, unde pot inhiba direct secreţia de TSH, deci printr-o buclă de *feedback* mai lungă. Există şi o buclă scurtă de *feedback* realizată prin inhibarea eliberării TRH-ului din eminenţa mediană printr-o concentraţie crescută de TSH în hipofiză, pe calea unei circulaţii porte ascendente, de la hipofiză la eminenţa mediană. Există şi o circulaţie ascendentă din eminenţa mediană la hipotalamus, prin care secreţia de TRH poate fi inhibată. Aceste mecanisme de *feedback* negative se opun tendinţei de hipersecreţie tiroidiană.

Cînd nivelul hormonilor tiroidieni (T_3, T_4) periferici scade din cauza unor deficienţe în sinteza lor, *feedback*-ul nu mai operează şi secreţia TRH şi TSH creşte. Rezultatul este restabilirea nivelului de TRH şi de h. tiroidieni circulanţi.

În hipertiroidismul în care cauza primară este hiperfuncţia tiroidiană, ca în boala Basedow, hipersecreţia de T_3 şi T_4 scade secreţia de TSH.

Secreţia de TRH este inhibată şi de sîngele încălzit (efort fizic, febră, sau chiar printr-o hipersecreţie tiroidiană). Prin acest *feedback* negativ este inhibată secreţia de TRH şi în consecinţă de TSH şi de hormoni tiroidieni, şi în cele din urmă efectul calorigen produs de metabolismul energetic. Acest mecanism are rol şi în termoreglare. Răcirea sîngelui produce hipersecreţie tiroidiană, efect calorigen ce contribuie şi la aclimatizare. Relaţia hormonilor tiroidieni cu termogeneza este sugerată şi de localizarea unor zone ce secretă TRH în apropierea centrilor de reglare termică.

Cum rezultă din experienţe pe animale, axa hipotalamo-hipofizară se maturizează după naştere. Secreţia de TSH creşte la început datorită TRH-ului

transportat prin laptele matern, în care concentrația este mai mare decît în plasmă (Strba și Macho, 1977). Suptul este prin aceasta important poate și pentru dezvoltarea creierului, cum rezultă din efectul pozitiv al TRH-ului pe mielinizarea creierului.

AFECȚIUNILE TIROIDEI

Hipertiroidismul poate genera afecțiuni produse prin hiperfuncție. O formă mai gravă de hipertiroidism este boala Basedow (sau Graves) în care metabolismul bazal poate crește pînă la +100. Crește și frecvența pulsului, a respirației, motilitatea digestivă, pH-ul urinar ș.a. Pupilele sînt midriatice. Bolnavii prezintă hiperexcitabilitate nervoasă, fugă de idei și asociație crescută. Un simptom caracteristic al bolii Basedow este exoftalmia (fig. 7.22), care constă din protruzia globilor oculari, determinată de dezvoltarea retro-orbitală de mucopolizaharide. Se pot produce și tulburări de vedere, prin întinderea nervului optic și uscarea corneei, datorită închiderii deficitare a pleoapelor. Exoftalmia nu cedează totdeauna după tiroidectomie sau chiar se agravează. Mecanismul prin care se produce nu este încă bine cunoscut. Hormonii tiroidieni nu sînt implicați direct în exoftalmie. S-a sugerat acțiunea unui TSH alterat.

În tirotoxicoză activitatea cardiacă este stimulată și în cele din urmă devine deficitară în pofida unui debit crescut. Cordul este suprasolicitat pentru a asigura oxigenul tisular ce este mai greu captat din cauza șunturilor arteriolo-venoase produse de efectul calorigen al tiroidei și poate deveni la un moment dat decompensat.

În acest hipertiroidism are loc și o depleție de glicogen hepatic și o insuficiență hepatică ce afectează la un moment dat catabolismul hormonilor tiroidieni, agravînd hipertiroidismul. Apare deci un cerc vicios (*feedback* pozitiv) rezultatul fiind o hipersecreție de hormoni tiroidieni.

Excesul de hormoni tiroidieni din boala Basedow nu este produs de TSH, a cărui secreție scade chiar, prin *feedback* negativ, ci de anticorpi circulanți. Totalitatea acestor anticorpi se numesc imunoglobuline stimulatoare de tiroidă (TSI), deoarece produc hipersecreție de hormoni tiroidieni. Ei aparțin grupei gamaglobulinice IgG produse de limfocite. Acești anticorpi se formează la receptori foliculari alterați, care devin astfel antigeni. Anticorpii circulanți ce se formează stimulează acești receptori, activînd



Fig. 7.22 — Exoftalmie în boala Basedow (Kupperman).

adenilatciclaza. Stimularea receptorilor este produsă de o substanță descrisă la șoarece sub denumirea de LATS (long acting thyroid stimulator), conținută în anticorpi. Există și o substanță ce inhibă acțiunea LATS la nivelul receptorilor.

Hipotiroidismul. Rolul tiroidei se poate demonstra prin tiroidectomie experimentală (ablația glandei). Tiroidectomia are efecte contrare celor provocate de administrarea hormonului tiroidian. Metabolismul scade pînă la 40%. Efectul tiroidectomiei se manifestă și asupra sistemului nervos, a cărui activitate, inclusiv psihică, o deprimă. Funcțiile sexuale pot fi diminuate. Se pot întîlni modificări biochimice, de pildă scăderea eliminării de creatinină, creșterea lipidelor sanguine, a colesterolului ș.a. Tulburările provocate de tiroidectomie sînt mai importante dacă aceasta este practicată la animale tinere. Se manifestă în acest caz prin deficiențe de creștere, deformări ale oaselor și tulburări profunde ale activității nervoase, metabolice și trofice.

Hipofuncția tiroidiană clinică prezintă diferite forme. Simptomatologia se suprapune într-o măsură mai mare sau mai mică peste cea a ablației experimentale a tiroidei.

Atiroidia se întîlnește rar și constă din aplazia congenitală a glandei. Apare în regiunile gușogene. Este incompatibilă cu viața.

Apărută la adulți, insuficiența tiroidiană se manifestă în primul rînd prin *mixedem*. Metabolismul bazal este scăzut, ca și debitul circulator și circulația periferică, respirația și funcțiile digestive etc. Există totuși un risc crescut de ulcer gastro-duodenal. Vocea este înceată și caracteristică, „diagnosticul putînd fi bănuit și la telefon". Memoria slăbește. Pot apărea tulburări psihice grave.

Bolnavii sînt hipotoni. Reactivitatea nervoasă și capacitatea intelectuală sînt diminuate. Prezintă și tulburări trofice (căderea părului, înăsprirea pielii). Tegumentele se îngălbenesc din cauza acumulării de carotene. Caracteristic acestei boli este edemul periferic, în special în regiunea feței (7.23), provocat de acumularea unor glicoproteine care rețin apa. Compresia pielii infiltrate cu apă nu lasă urme (godeuri), ca în edemul circulator.

Crelinismul este produs de o insuficiență tiroidiană apărută la o vîrstă fragedă. Creșterea este deficitară, și sînt prezente importante deformări



Fig. 7.23 — Mixedem (stînga), tratat 15 luni cu extract tiroidian (dreapta) (Raven).

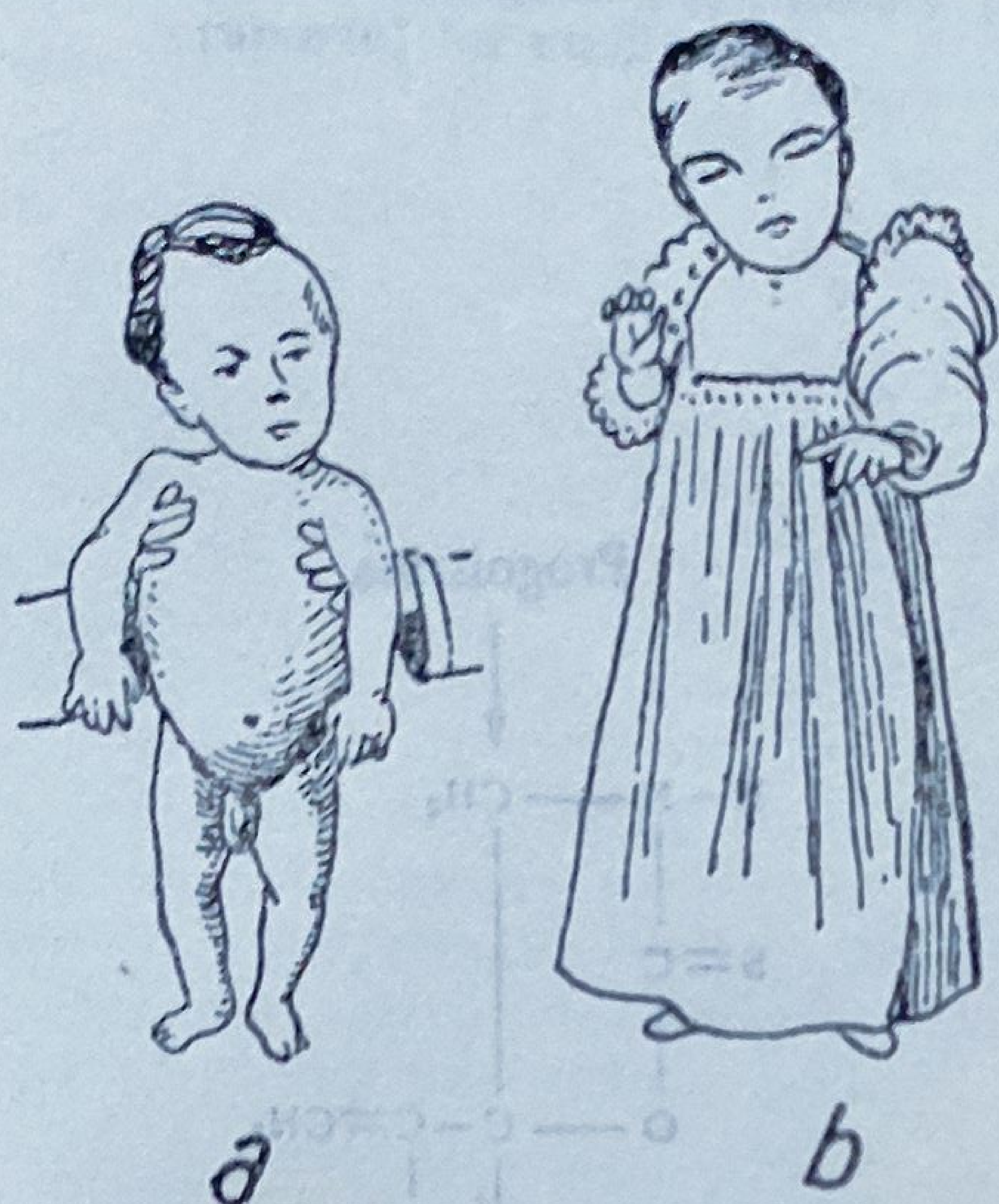


Fig. 7.24 — Cretinism (Osler) : a — cretin în vîrstă de 23 de luni ; b — acelaşi copil în vîrstă de 34 luni după tratament cu extract tiroidian.



Fig. 7.25 — Guşă endemică (Danielopolu).

osoase (fig. 7.24). Este afectată şi dezvoltarea dinţilor. Inteligenţa este deficitară. Bolnavii prezintă debilitate mintală şi idioţie. Metabolismul energetic este scăzut şi este însoţit uneori de mixedem. Cauza cea mai frecventă este lipsa de iod în apă şi alimente (lapte ş.a.). Există şi cauze ereditare. Hipotiroidismul ereditar răspunde la tratament postnatal. Odată instalate unele simptome nu mai pot fi tratate. Fiind cauzat de deficienţa iodului din sol, poate interesa o masă de populaţie din anumite regiuni. Simptomul cel mai pregnant este guşa.

La apariţia ei contribuie şi agenţi care blochează sau împiedică sinteza hormonilor tiroidieni. Creşte astfel secreţia de TSH şi aceasta produce o hiperplazie hipofuncţională a glandei ce apare sub formă de guşă (fig. 7.25), hiperplazie produsă de o secreţie crescută de coloid. Dezvoltarea psiho-somatică a organismului este deficitară (fig. 7.26). Ca măsură preventivă se preconizează distribuţia în comerţ a sării iodate (Paracelsus, în secolul al XVI-lea recomanda în acest sens folosirea „sării de Transilvania" mai bogată în iod).

Carenţa iodului afectează sinteza de hormoni tiroidieni. Hipotiroidismul este favorizat şi de acţiunea factorilor guşogeni din apă, alimente sau dejecţii animale.

Cînd guşa apare datorită unor cauze ambientale (lipsă de iod) şi cuprinde o masă mare de populaţie se numeşte guşă endemică (en = în, demos = popor). La noi în ţară a fost răspîndită în văile Carpaţilor şi Munţii Apuseni, unde a fost studiată de Parhon, Niţescu, Danielopolu şi Milcu, care au cercetat şi natura factorului etiopatogenic. În urma măsurilor profilactice frecvenţa ei a scăzut simţitor (Milcu). Există şi în America de Nord în jurul marilor lacuri, datorită ploilor abundente ce spoliază solul de iod, ca şi în alte zone geografice.



Fig. 7.26 — Cretinism şi deficienţă de dezvoltare a scheletului la indivizi cu guşă endemică (Danielopolu).

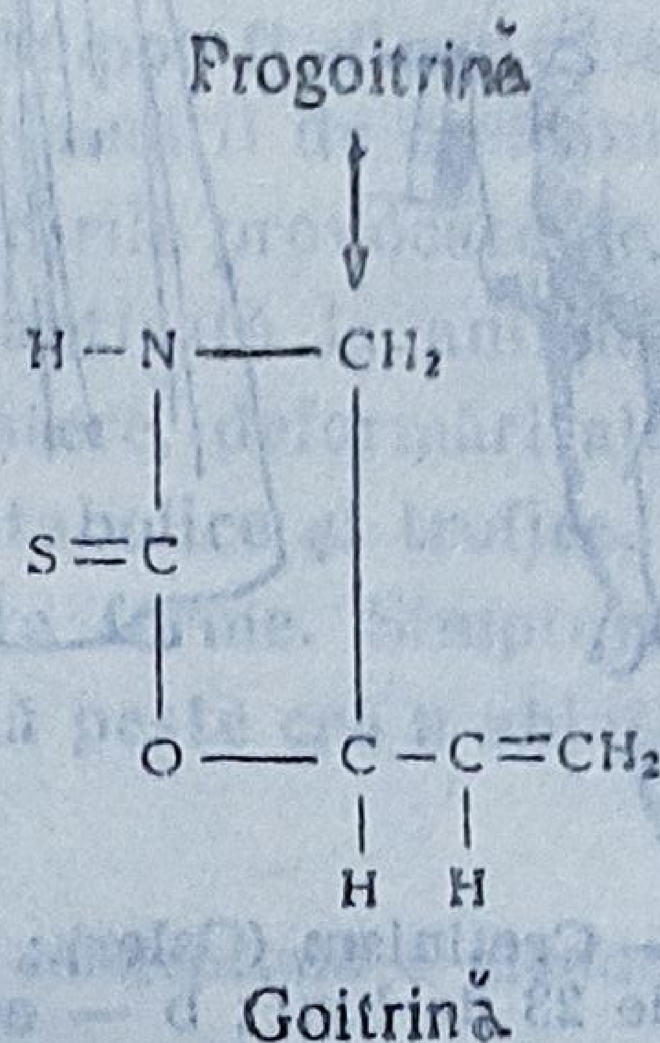


Fig. 7.27 — Goitrina, factor guşogen conţinut în Brassicaceae.

Alături de carenţa de iod sînt prezenţi şi alţi factori guşogeni. Natura lor şi felul exact în care intervin în patogenia guşei sînt deocamdată incomplet cunoscute. Factorii guşogeni pot fi derivaţi ai thioureei, nitraţi, thiocianaţi, unele sulfamide, cu care se poate provoca guşa experimentală. Acţiunea lor se explică prin faptul că împiedică transformarea iodului ionic în iod atomic. Factori guşogeni pot fi conţinuţi în anumite alimente. Alimente care conţin substanţe guşogene sînt : conopida, varza, napii ca şi alte plante din familia *Brassicaceae*, ce conţin thiocianaţi în cantitate mare.

Un factor guşogen este progoitrina. Aceasta se transformă în anumite condiţii în tractul digestiv în goitrină (fig. 7.27).

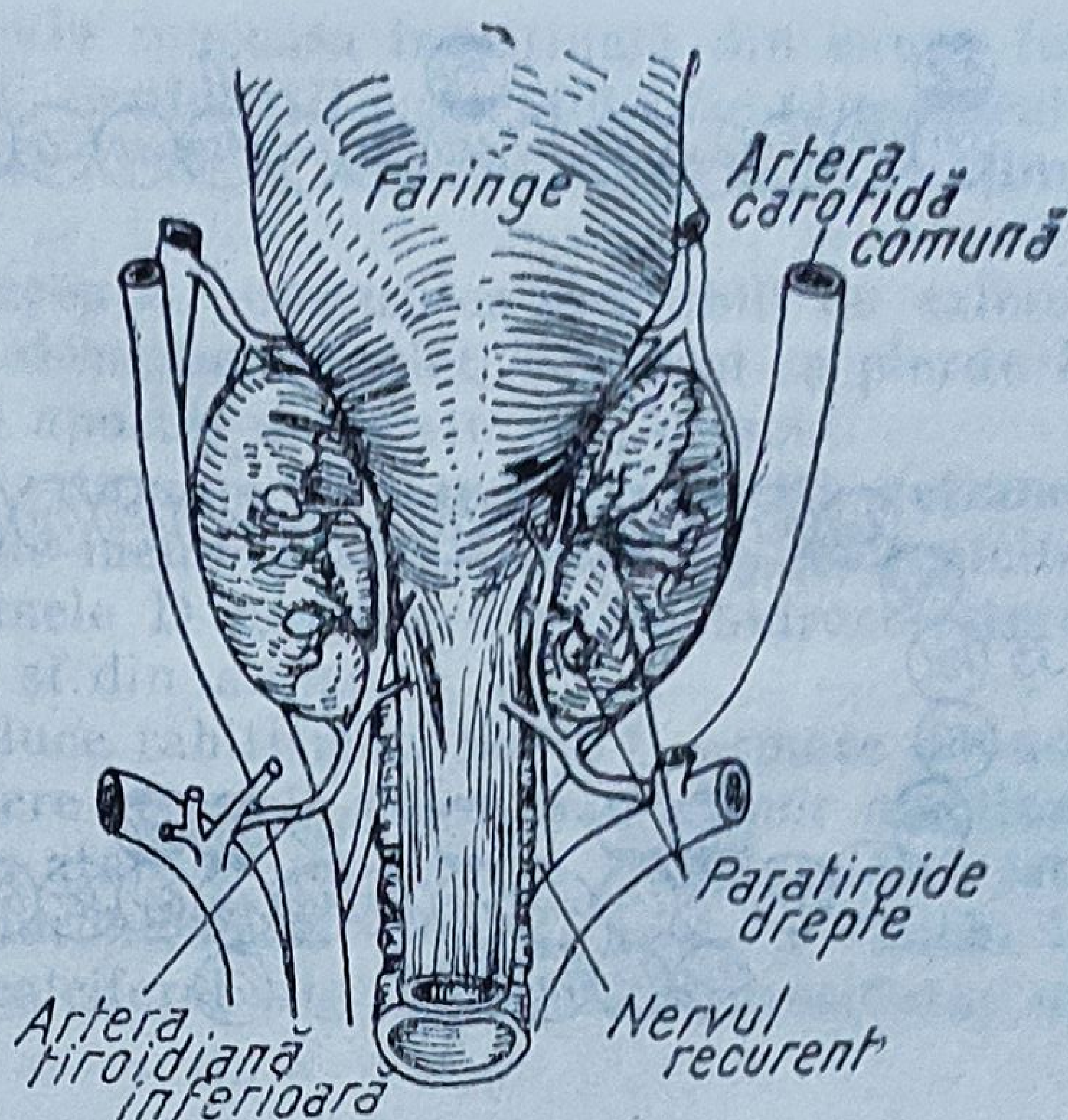
Acţiune guşogenă au şi excesul de fluor, brom, de vitamina A sau chiar de iod. Iodul de altfel are şi o calitate specială, de regularizator. Este din această cauză folosit atît în hipertiroidism cît şi în hipotiroidism.

ECHILIBRUL FOSFO-CALCIC, PARATHORMONUL ŞI CALCITONINA

Echilibrul fosfo-calcic este reglat de doi hormoni, de parathormon (PTH) secretat de paratiroide, şi de calcitonină (CT) secretată de celule clare (C) parafoliculare din tiroidă, paratiroidă şi din timus.

Paratiroidele au la om o greutate totală de 140 mg, fiind cele mai mici glande endocrine din organism. Există obişnuit două perechi de glande. Sînt

Fig. 7.28 — Glandele paratiroide și raportul lor cu tiroida.



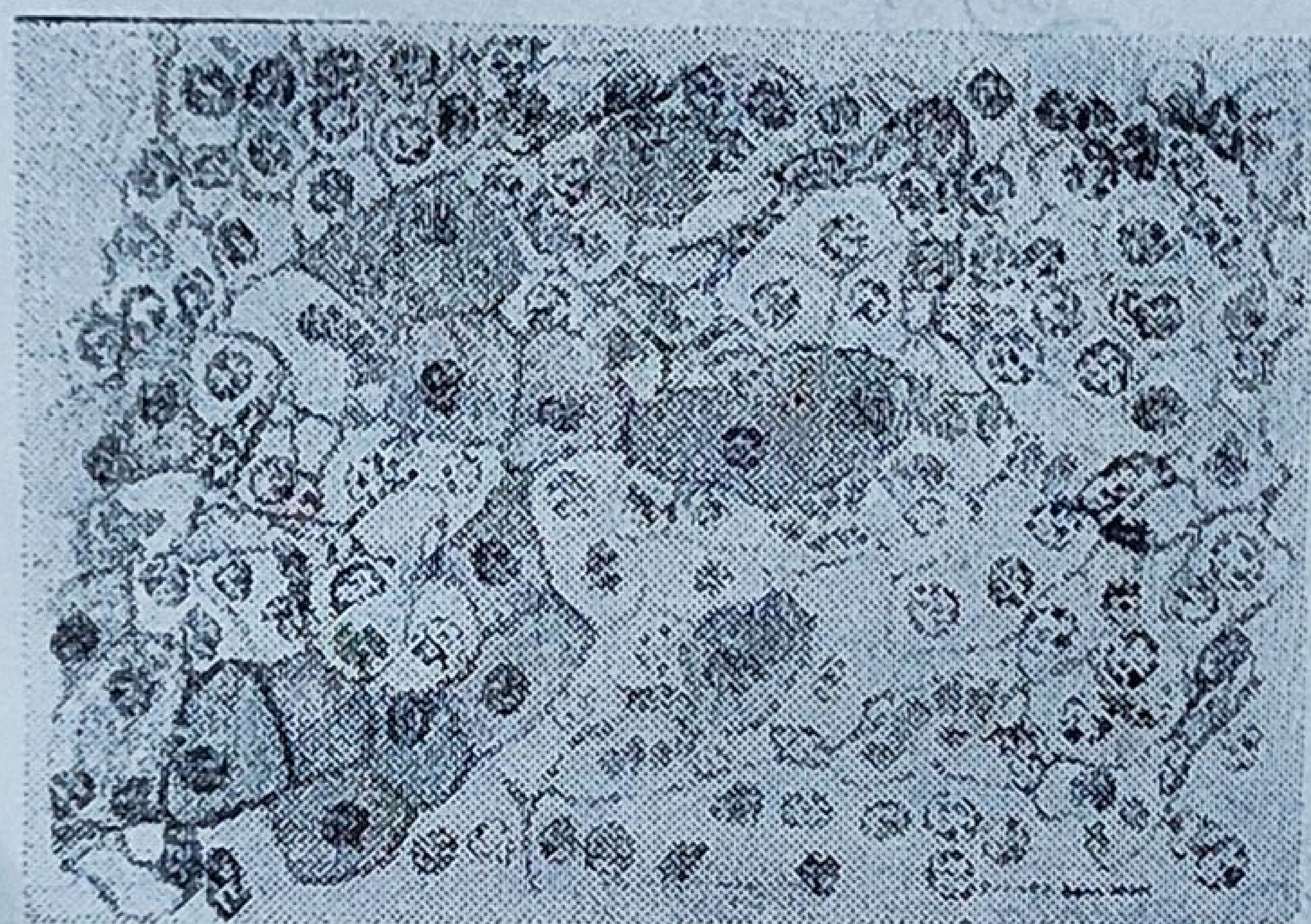


Fig. 7.29 — Histologia paratiroidelor umane. Celule mici — principale; celule mari — oxifile (în special în zona din sfera stîngă, jos) (Blomm și Fawcet, 1968).

prezente uneori și paratiroide suplimentare. Sînt situate pe suprafața posterioară a tiroidei (fig. 7.28), circumstanță care a prilejuit și descoperirea funcției lor endocrine, cu ocazia primelor intervenții chirurgicale practicate în hipertrofia tiroidiană. Funcția lor este complet deosebită de a tiroidei, intervenind în reglarea echilibrului fosfo-calcic.

Sînt formate din celule principale și celule oxifile, ce conțin mitocondrii vizibile ca granule acidofile (fig. 7.29). Primele secretă parathormonul(PTH), ultimele au o funcție inexact cunoscută. La om PTH este sintetizat în celulele principale ca pre-prohormon (115 a.a.) care se transformă apoi în proparathormon (pro-PTH) (90 a.a.), din care se desprinde parathormonul format dintr-un lanț de 84 de reziduuri de aminoacizi (fig. 7.30) porțiunea activă fiind reprezentată de lanțul format din primii 34 ș.a.

Calcitonina (CT) a fost descoperită mai întîi la animalele inferioare, la reptile, pești, amfibii și păsări la care este secretată de glandele ultimobranhiale, care dispar la mamifere. Celulele clare C din tiroidă, timus și alte țesuturi, care secretă CT reprezintă la om și alte viețuitoare resturi ale acestor glande. CT este un polipeptid format din 32 reziduuri de a.a. (fig. 7.31).

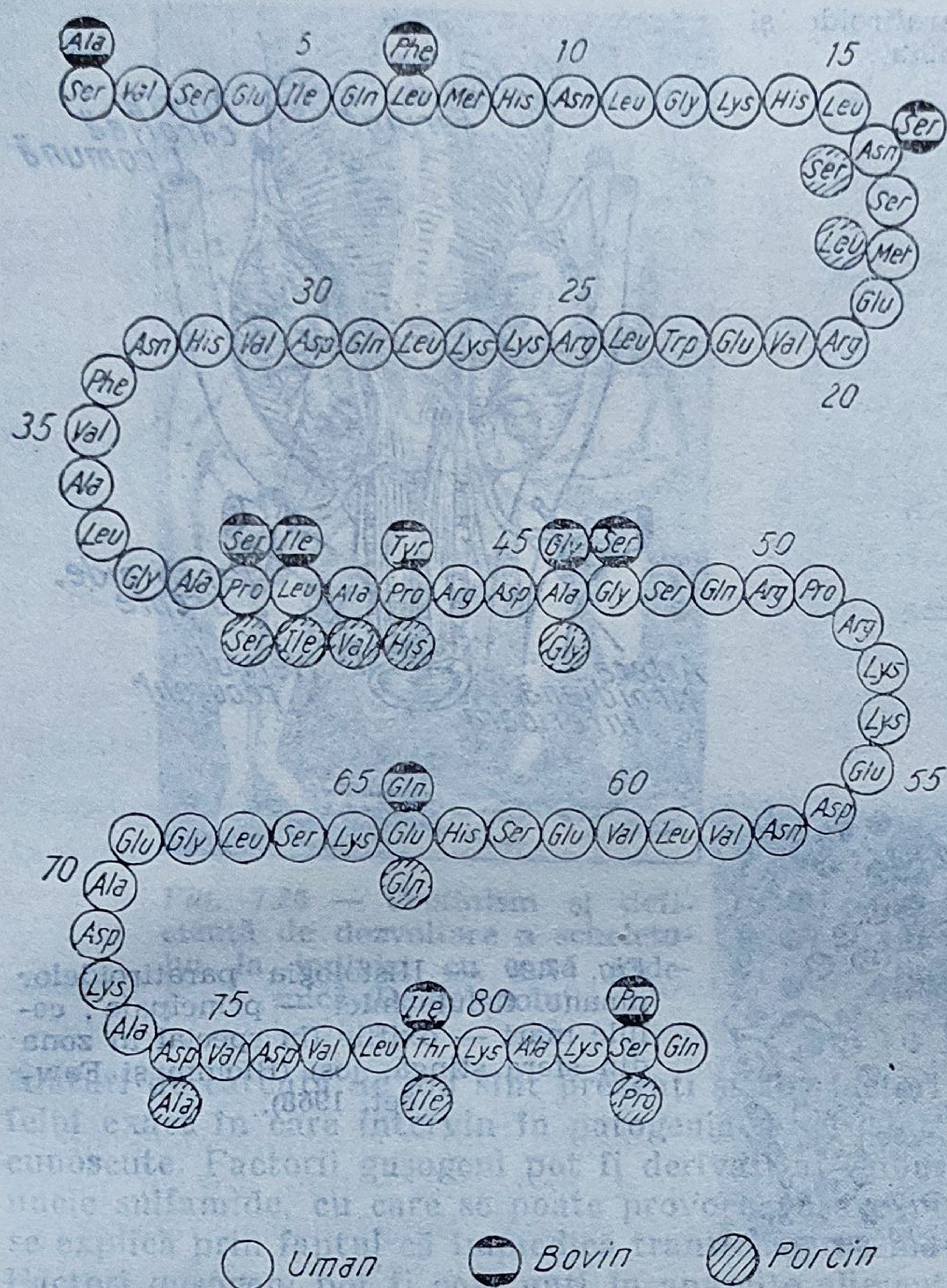


Fig. 7.30 — Hormonul paratiroidian.

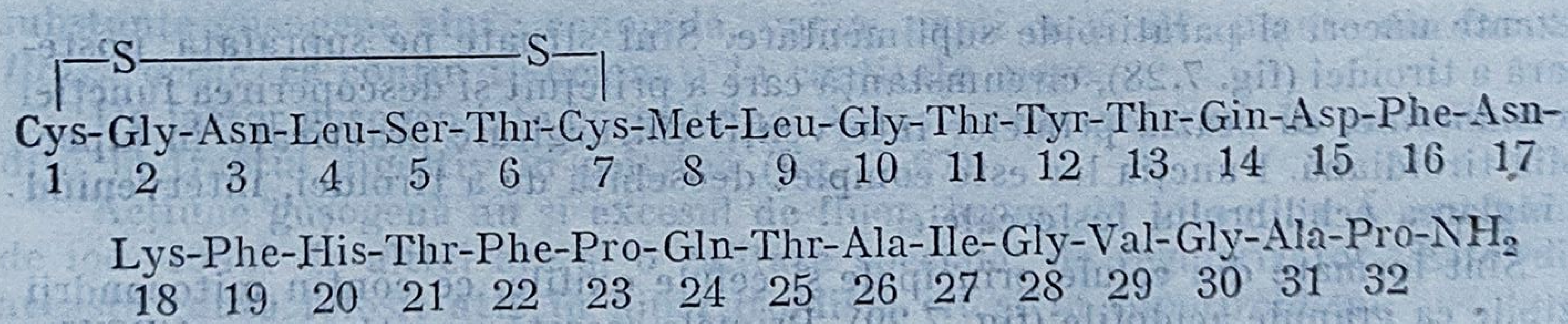


Fig. 7.31 — Calcitonina umană.

PARATHORMONUL ȘI ECHILIBRUL FOSFO-CALCIC

Calciul și fosforul sînt introduși în organism cu alimentele. Sursa principală a calciului este laptele și produsele lactate care conțin și fosfor, bogat reprezentat și în alte alimente, în primul rînd în carne. Dieta zilnică normală conține o cantitate de cca 750 mg calciu și 800 mg fosfor. Necesitățile de calciu sînt relativ mai mari la copii, la gravide și în cursul alăptării, datorită formării unui exces de țesut osos și, respectiv, pierderii unor cantități mai importante prin lapte.

Calciul este mai greu absorbit prin mucoasa intestinală din cauza formării unor compuşi insolubili, oxalaţi, combinaţii cu acidul fitic (din cereale, spanac). Parte se elimină prin materiile fecale la care se adaugă şi cel conţinut în sucurile digestive.

Fosforul este uşor solubil, cu excepţia compuşilor insolubili cu calciul, cînd acesta este în exces. Restul se absoarbe complet. Fosforul se pierde în consecinţă mai mult prin fecale dacă aportul de calciu este crescut.

La absorbţia calciului participă vitamina D, care îşi exercită acţiunea printr-un efect asupra transportului de membrană. Vitamina D_3 (colecalciferolul), cea mai activă dintre vitaminele D provine din 7-dehidrocolesterol sub acţiunea razelor ultraviolete, ca şi din alimente.

Deficitul de vitamina D ce produce rahitismul, poate fi urmare a unor carenţe alimentare, a lipsei de expunere la razele solare, sau a unor afecţiuni renale. Vitamina D_3 nu este activă ca atare ci după unele transformări : este iniţial transformată în ficat în 25-hidroxicolecalciferol şi apoi în rinichi în substanţă activă, 1-25-dihidroxicolecalciferol (fig. 7.32). Este considerat un adevărat hormon renal.

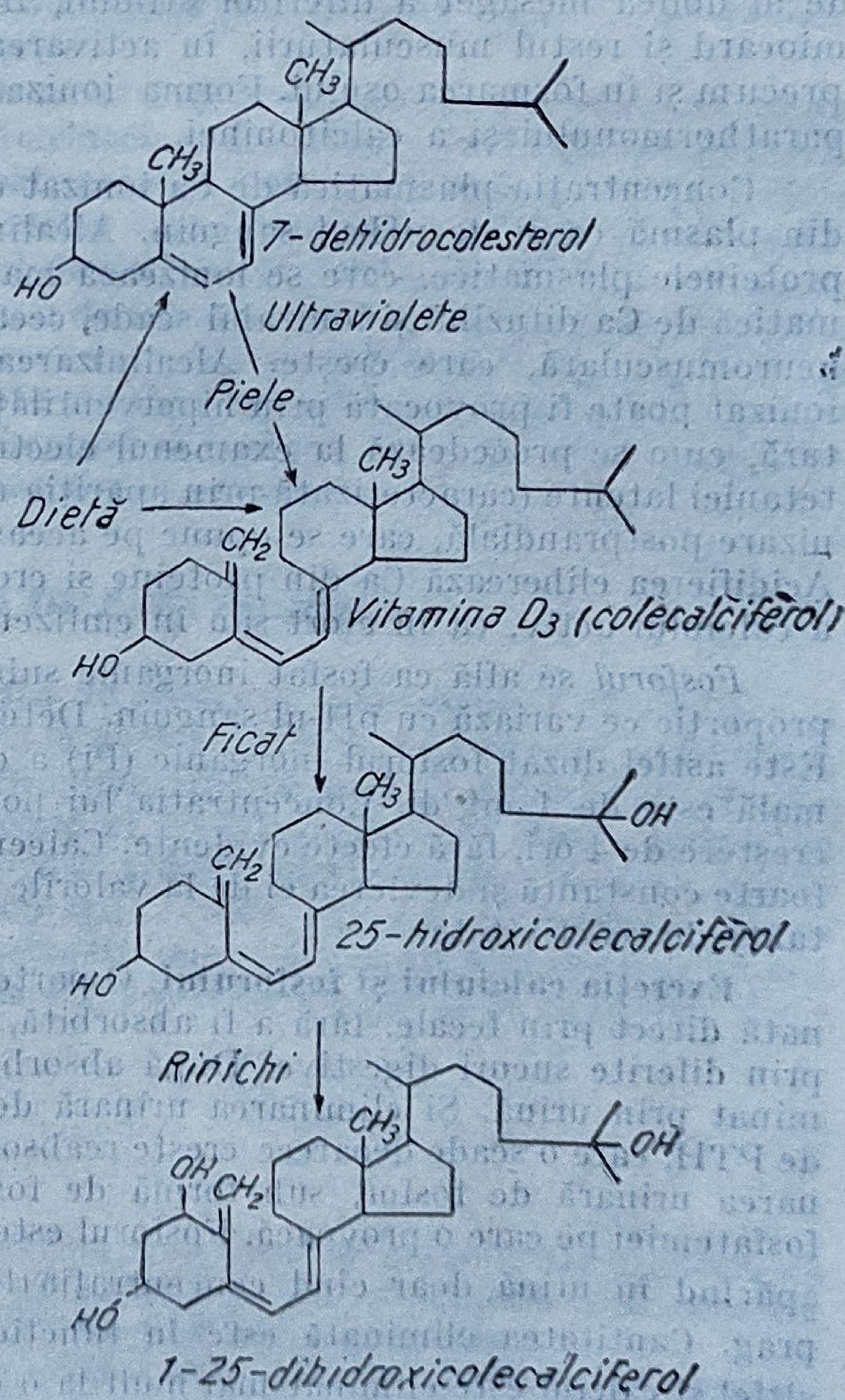


Fig. 7.32 — Transformarea 7-dehidrocolesterolului în 1-25-dihidroxicolecalciferol.

Transformarea 25-hidroxicolecalciferolului (25-(OH)-D_3) în 1-25-dihidroxicolecalciferol [1-25-$(OH)_2$-D_3] are loc sub influența parathormonului (PTH). 1-25-dihidroxicolecalciferolul acționează asupra absorbției de Ca^{++} prin activarea unui transportor, prin intervenția ARN-ului mesager și a unei ATP-aze Ca dependente. Concomitent crește și absorbția de fosfor. Absorbția calciului este intensificată de hipocalcemie, printr-un efect direct și prin intervenția parathormonului. Cantitatea de calciu absorbită zilnic este de cca 125 mg, care echilibrează calciul pierdut prin fecale (7/8 din totalul ingerat) și urină (1/8)

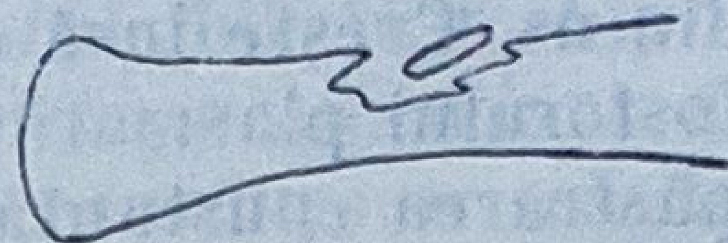
Calcemia este una din cele mai fixe componente plasmatice, ceea ce rezultă din mecanismele prompte de reglare. Concentrația plasmatică normală a calciului este între 9,2—10,4 mg/dl (5 mEq/l). Calciul plasmatic se află sub diferite forme: 50% combinat cu proteinele plasmatice neionizat și nedifuzibil, 5% combinat cu alte substanțe, difuzabil, dar neionizat, și 45% sub formă liberă, ionizată și difuzabilă. Ultima formă (2,3 mEq/l) ce este cea activă, avînd numeroase roluri, în coagulare (ca al IV-lea factor), în excitabilitatea sistemului nervos, a musculaturii, eliberarea acetilcolinei la nivelul joncțiunii neuro-musculare și a altor substanțe ce se secretă prin exocitoză, în calitate de al doilea mesager a diferitor stimuli, în cuplajul excitație-contracție din miocard și restul musculaturii, în activarea unor enzime, și în alte procese, precum și în formarea osului. Forma ionizată de calciu controlează și secreția parathormonului și a calcitoninei.

Concentrația plasmatică de Ca ionizat depinde de cantitatea albuminelor din plasmă ca și de pH-ul sanguin. Alcalinizarea favorizează fixarea Ca de proteinele plasmatice, care se ionizează mai mult și astfel concentrația plasmatică de Ca difuzibil și ionizabil scade, ceea ce se repercută pe excitabilitatea neuromusculară, care crește. Alcalinizarea și scăderea consecutivă de Ca ionizat poate fi provocată prin hiperventilație, ca cea de altitudine sau voluntară, cum se procedează la examenul electroencefalografic pentru depistarea tetaniei latente (caracterizată prin apariția unor unde lente). Există și o alcalinizare postprandială, care se opune pe această cale efectului calciului ingerat. Acidifierea eliberează Ca din proteine și crește astfel concentrația plasmatică a calciului activ, ca în efort sau în emfizemul pulmonar.

Fosforul se află ca fosfat inorganic sub formă de PO_4^{-3} și PO_4H^{-2} într-o proporție ce variază cu pH-ul sanguin. Determinarea lor separată este dificilă. Este astfel dozat fosforul inorganic (Pi) a cărui concentrație plasmatică normală este de 4 mg/dl. Concentrația lui poate fi modificată mult, pînă la o creștere de 4 ori, fără efecte evidente. Calcemia este în schimb, cum s-a arătat, foarte constantă și devierea ei de la valorile normale produce modificări importante de reactivitate.

Excreția calciului și fosforului. O parte din calciu și din fosfor este eliminată direct prin fecale, fără a fi absorbită, avînd un exces de calciu secretat prin diferite sucuri digestive. După absorbție calciul, ca și fosforul, este eliminat prin urină. Și eliminarea urinară de Ca este reglată, ca și absorbția, de PTH, care o scade deoarece crește reabsorbția tubulară. PTH crește eliminarea urinară de fosfor, sub formă de fosfat, în concordanță cu scăderea fosfatemiei pe care o provoacă. Fosforul este o substanță cu prag de eliminare, apărînd în urină doar cînd concentrația lui plasmatică depășește valoarea prag. Cantitatea eliminată este în funcție de concentrația plasmatică. De altfel și calciul este eliminat mai mult la o concentrație plasmatică mai mare,

Fig. 7.33 — Reabsorbția osoasă în contact cu un țesut paratiroidian.



chiar cînd aceasta este realizată de hipersecreția de PTH, cînd este depășită capacitatea de transport maximal.

Mecanismul de acțiune al parathormonului asupra echilibrului fosfo-calcic a fost explicat la început printr-un efect primar de stimulare a eliminării renale de fosfor (Albright și Reifenstein, 1949). Eliminarea unui exces de fosfat este rezultatul unei acțiuni a PTH-ului pe nefron.

Mobilizarea calciului osos. Prin acțiunea pe absorbția intestinală, prin intermediul 1-25-dihidroxicolecalciferolului și prin stimularea reabsorbției tubulare de Ca, parathormonul (PTH) crește nivelul calcemiei. Acțiunea hipercalcemiantă cea mai importantă a PTH este realizată însă prin mobilizarea calciului din oase, care posedă un depozit mobil de calciu. Cantitatea de săruri calcice care intră în această economie este relativ mică (5—6 g, 0,4—1% din calciul total din os). PTH-ul mobilizează calciul fixat pe os prin adsorbție dar și pe cel structural din osteocite.

Resorbția osoasă are loc în urma activării sistemului enzimatic al osteoclaștilor prin intervenția adenilatciclazei și a cAMP, printr-un proces încă imprecis cunoscut. AMPc crește pătrunderea intracelulară de Ca^{++} și pe calea ARNm este activată sinteza enzimelor care eliberează Ca^{++} din mitocondrii. Astfel se explică și un efect inițial de scădere a calcemiei observat sub influența PTH. Efectul PTH-ului poate fi demonstrat prin resorbția care se produce dacă osul este pus în contact direct cu țesut paratiroidian (fig. 7.33). PTH scade și eliminarea de Ca prin lapte și salivă, efecte hipercalcemice secundare convergente cu celelalte. PTH eliberează și fosfatul din oase. PTH scade concentrația fosforului plasmatic și la animale renoprive.

REGLAREA SECREȚIEI DE PARATHORMON

Secreția de PTH este stimulată de scăderea concentrației plasmatice de calciu ionic, care este astfel readusă la normal printr-un mecanism de *feedback*, în urma resorbției osoase, a scăderii eliminării renale și a intensificării absorbției intestinale. Efectul hipercalcemic al PTH exogen este tardiv (după cca 8 ore). Printr-o solicitare îndelungată paratiroidele se hipertrofiază ca în rahitism, sarcină sau în cursul alăptării. Invers, excesul de vitamina D sau de calciu ingerat ori provenit din distrucții osoase de natură extraparatiroidiană atrofiază paratiroidele. Secreția de PTH este stimulată și de scăderea Mg^{++} din plasmă.

CALCITONINA

La om calcitonina (CT) este secretată de celulele parafoliculare (clare, C) din tiroidă, motiv pentru care a fost numită și tirocalcitonină, dar cum s-a dovedit ulterior, și de celule C din timus și din paratiroide.

CT are efect invers față de parathormon. Inhibă absorbția intestinală, stimulează eliminarea urinară de Ca și împiedică eliberarea calcitoninei mobile

din os. Crește însă concomitent și eliminarea urinară de fosfați. Scade nivelul fosforului plasmatic. Are un efect mai prompt decît PTH, care contribuie la păstrarea constantă a calciului în pofida marii variabilități a cantității ingerate, absorbite sau eliminate. Inhibă în foarte scurt timp efectul parathormonului la nivelul osului, deci resorbția calciului. Totuși efectul ei este mai estompat decît al PTH și importanța ei reală la adulți este încă discutată. Secreția de CT este stimulată de hipocalcemie. Există astfel două *feedback*-uri de reglare a calcemiei care se complementează, cel realizat cînd aceasta scade prin secreția de PTH și cel realizat cînd calcemia crește prin secreția de CT. Calcitonina se secretă numai cînd calcemia depășește 9,5 mg/dl. În reglarea secreției de calcitonină intervine probabil cAMP format sub influența adenilatciclazei activată de receptori specifici ai celulelor C. Efectul ei are loc pe căi ce nu se rezumă la inhibarea secreției de PTH.

Secreția de CT este stimulată și de gastrină și de colecistokinină (CCK), formate în antrul piloric și duoden și respectiv în duoden și jejun (CCK) sub influența diferiților stimuli, printre care și calciul ingerat, conținut în primul rînd în lapte, astfel încît acesta este întîmpinat în sînge deja de un hormon care îl depozitează, prevenind hipercalcemia (fig. 7.34).

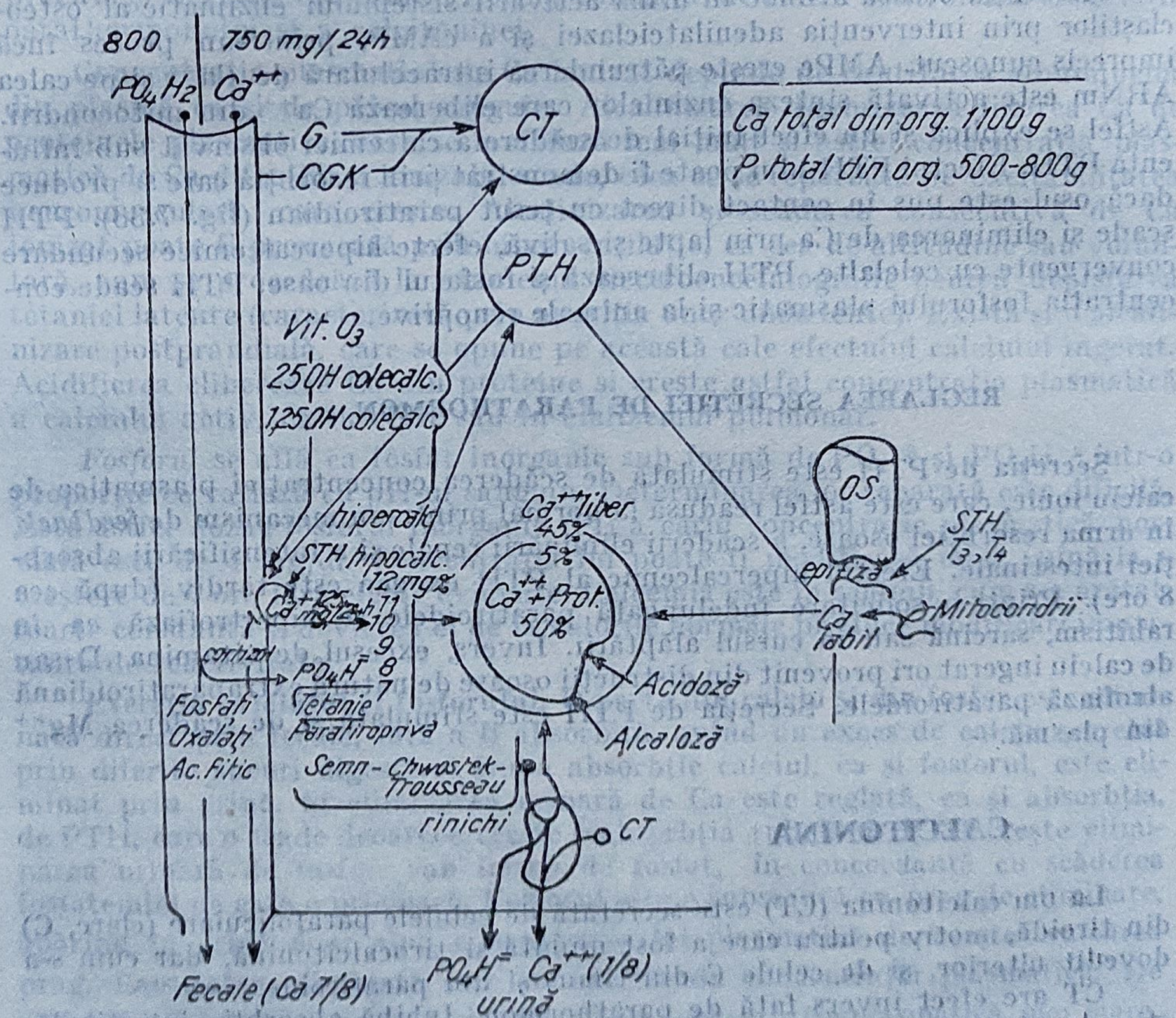


Fig. 7.34 — Schema reglării calcemiei.

Calcitonina inhibă secreția gastrică și pancreatică, probabil prin hipocalcemie. Are prin prima cale un efect antiulceros. Rolul hipocalcemiant al calcitoninei este slab și importanța ei este secundară. Se presupune că la tineri joacă un rol important, în legătură cu dezvoltarea scheletului, îndreptînd calciul spre oase.

Din studiile privind calcitonina a beneficiat mai degrabă terapia decît lămurirea reglării calcemiei. Efectul CT de a produce hipocalcemie și de a fixa Ca pe oase este cu succes folosit în tratamentul bolii Paget, în osteoporoză și alte afecțiuni ale scheletului, în hipercalcemia produsă de intoxicațiile cu vit. D ș.a.

Intervenția parathormonului și calcitoninei nu pot explica păstrarea unei calcemii foarte constante în pofida unei economii atît de dinamice ca cea a calciului, cu variații mari de absorbție și eliminare. Acțiunea celor doi hormoni, în special al PTH, este lentă. Cînd nivelul plasmatic crește Ca este fixat sub formă de compuși fosfo-calcici, în special $CaHPO_4$, care este în echilibru cu calciul și fosforul din plasmă. Excesul de calciu este astfel rapid preluat din sînge, printr-o singură trecere prin vasele din os. După această primă tamponare contra hipercalcemiei urmează o inhibiție a secreției de PTH, hipersecreția de CT avînd o acțiune neclarificată. Sarcina hormonală principală de menținere a calcemiei revine parathormonului.

Metabolismul calciului este influențat și de alți hormoni. Glucocorticoizii au acțiune hipocalcemică deoarece antagonizează absorbția de Ca. Au și efect hipercalcemic, producînd prin acțiunea lor de liză a glicoproteinelor osteoporoză prin care calciul osos este mobilizat.

STH-ul asigură dezvoltarea cartilagiilor și stimulează absorbția intestinală de Ca^{++}. Crește însă excreția urinară a calciului, efect în echilibrul cu stimularea absorbției. Lipsa de estrogeni la menopauză produce osteoporoză.

TETANIA PARATIROPRIVĂ

Rolul paratiroidelor poate fi dedus din sindromul clinic de insuficiență paratiroidiană, care poate surveni și accidental în urma ablației chirurgicale a paratiroidelor. Hipoparatiroidismul poate fi studiat la animale prin paratiroidectomie, care provoacă tulburări profunde în economia și metabolismul calciului (Howland și Mariot, 1918) și al fosforului, incompatibile cu viața.

În insuficiența paratiroidiană alături de hipocalcemie apare și hiperfosfatemia. Simptomele de insuficiență paratiroidiană devin evidente cînd concentrația plasmatică a calciului scade sub 7 mg/dl. Sub acest nivel apar modificări grave realizînd sindromul tetaniei paratiroprive. O hipocalcemie de 6 mg/dl este letală. În lipsa paratiroidelor calcemia scade la 5—6 mg/dl, nivel incompatibil cu viața.

În tetania paratiroprivă excitabilitatea neuromusculară este crescută și în consecință apar spasme musculare, contracții tonico-clonice și modificări ale contractilității musculaturii respiratorii. Creșterea excitabilității poate fi diagnosticată clinic prin semnul Chwostek, care constă în contracția spastică a mușchilor feței produsă de percutarea facialului în regiunea glandei parotide, prin exagerarea reflexului carpopedal sau prin intensificarea altor reflexe tendinoase.

Modificarea excitabilității extensorilor și flexorilor mîinii realizează „mîna de mamoș" (semnul Trousseau), spasm carpopedal, caracterizată prin flecta-

rea articulației metacarpofalangiene, extinderea articulației interfalangiene și flectarea policelului (fig. 7.35).

Moartea survine prin asfixie, datorită hiperexcitabilității mușchilor respiratori, prin spasm laringian.

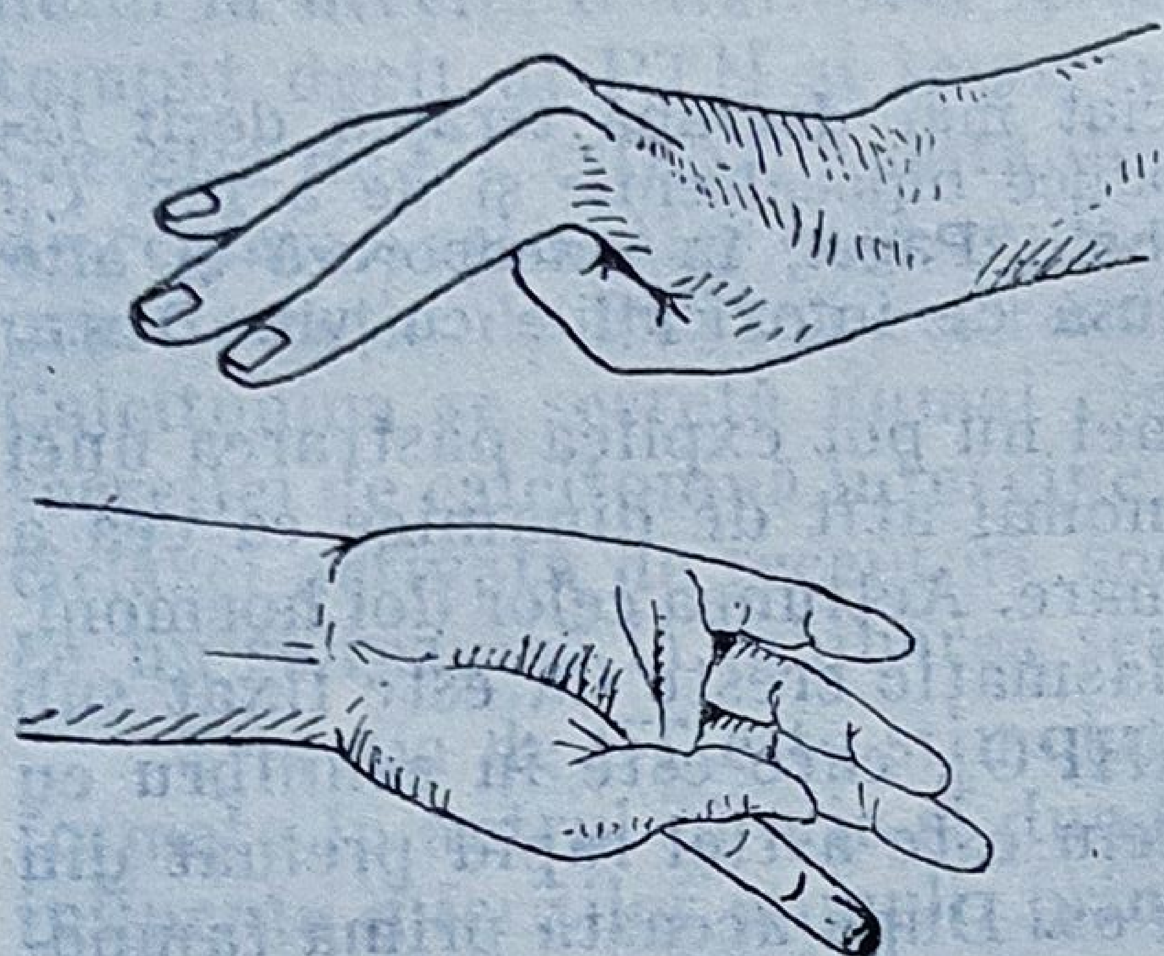


Fig. 7.35 — „Mînă de mamoș" în tetania paratireoprivă (Kupperman).

O formă specială de tetanie este cea a adultului, în care calcemia este normală.

În hipoparatiroidism paralel cu hipocalcemia apare și hiperfosfatemia. Modificările sînt inițiate de depunerea calciului la nivelul țesuturilor și nu de eliminarea renală excesivă de fosfor.

Combaterea tetaniei. Tetania paratiroprivă poate fi combătută administrînd parathormon, calciu sau vitamină D. Administrarea parathormonului restabilește temporar echilibrul fosfo-calcic. Vitamina D ameliorează metabolismul calcic.

În patologia hipoparatiroidismului un rol important îl are regimul alimentar. Prin fixarea calciului de proteine hipoparatiroidismul apare mai rapid la carnivore și la organismele în creștere, din cauza dezvoltării accentuate a scheletului, care implică fixarea unei cantități mai mari de calciu la nivelul oaselor.

Un regim alimentar adecvat, hipoproteic și cu conținut bogat în calciu poate atenua hipoparatirodismul.

Hiperparatiroidismul. Secreția excesivă de parathormon este urmată de hipercalcemie și scăderea fosfatemiei. Hipercalcemia rezultă în primul rînd din mobilizarea calciului osos. Numărul osteo laștilor crește. Țesutul osos se vacuolizează (osteoporoză) și devine fragil.

Hipercalcemia produce grețuri, vărsături și senzație de slăbiciune. La om hiperparatiroidismul poate apărea ca osteită fibrochistică sau boala Recklinghausen ca și sub alte forme clinice

OSTEOGENEZA

Osul este format printr-un proces complex, încă insuficient explicat. În unele oase osificarea este intramembranală (calota craniană, maxila și mandibula), în altele intracartilaginoasă (encondrală) (oasele extremităților, ale trunchiului și ale bazei craniului). Calciul și fosforul necesar pentru formarea osului sînt captați în oasele lungi inițial — așa cum rezultă din repartiția

izotopilor — în epifiză și apoi transferați în centrul primar de osificare, în oasele lungi situat în mijlocul diafizei, de unde procesul de osificare iradiază. Ulterior în epifiză se formează un centru secundar de osificare. Centrii de osificare, diafizar și epifizar, rămîn separați printr-o zonă necalcificată, placa epifizară, care persistă pînă la sfîrșitul fazei de creștere. Vîrsta la care se închide placa epifizară este caracteristică pentru fiecare os normal, putîndu-se astfel aprecia procesul de creștere. Procesul de dezvoltare a plăcii epifizare este stimulat de hormonul somatotrop, care intervine în condrogeneză, ca și hormonii tiroidieni.

Osul conține matrice organică (30%) și săruri minerale (70%). Matricea organică conține fibre de colagen (95%) și substanța fundamentală (5%).

Colagenul, componentul principal al țesutului conjunctiv, este un polipeptid (cu 1 000 reziduuri de aminoacizi), singurul format dintr-un triplu helix, ce se repetă după trei unități. În os servește ca structură pe care se organizează cristalele de hidroxiapatită. Conține mult glicocol, care prin molecula lui mică se plasează în porțiunea centrală a moleculei helicoidale, prolină și hidroxiprolină, ce sînt aminoacizi rigizi, calitate importantă pentru rolul colagenului de țesut de susținere. Colagenul este singurul țesut care sintetizează hidroxiprolina. Eliminarea ei urinară este astfel un indicator pentru aprecierea metabolismului colagenic, fiind crescut printr-o sinteză sau printr-un catabolism crescut.

Colagenul este un produs extracelular. Este secretat de osteoblaști. Apare în ribozomi sub formă de preprocolagen. În reticulul endoplasmatic preprocolagenul se clivează separîndu-se procolagenul. Acesta se acumulează în complexul Golgi și se elimină ca atare. În spațiul extracelular sub influența unor peptidaze din el se desprinde colagenul. Colagenul se polimerizează formînd fibre de colagen.

În afară de oase se află în diferite alte țesuturi (tendoane, piele, glomeruli renali ș.a.). Compoziția lui diferă, prin unii aminoacizi, după țesut.

Substanța fundamentală conține acid hialuronic și condroitinsulfuric, a căror sinteză este ajutată de STH.

Substanța fundamentală este, ca și colagenul, secretată de osteoblaști. În matricea organică se depun săruri fosfo-calcice. Cînd produsul în mg dintre Ca × P devine mai mare de 40 se formează cristale de hidroxiapatită) ($Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$), în care raportul Ca/P = 1,3—2. Formarea de săruri fosfo-calcice este influențată de pH, de care depinde starea de ionizare a proteinelor și consecutiv fixarea calciului în matricea organică și în consecință formarea osului (ca și fixarea Ca de proteinele plasmatice).

Concentrații compatibile cu depozitarea de săruri se află și în alte țesuturi, dar aceasta este prevenită de inhibitori, care în os sînt neutralizați de o substanță secretată tot de osteoblaști. Deficiența lor produce precipitații, ca în procesul de ateroscleroză sau arterioscleroză.

Fosforul necesar pentru formarea de precipitate de săruri fosfo-calcice și de cristale de hidroxiapatită provine din esteri organici (hexozofosfați, glicerofosfați ș.a.) sub acțiunea fosfatazei alcaline secretate de osteoblaști (pH optim de acțiune = 9). Activitatea fosfatazei alcaline este favorizată de Mg^{++}.

Cristalele de hidroxiapatită se organizează de-a lungul fibrelor de colagen. Ele conferă osului duritate iar colagenul elasticitate. Colagenul împreună cu

cristalele de hidroxiprolină sînt orientate după linii de forță, prin intervenția curenților piezoelectrici generați de forța mecanică exercitată de gravitație și de tracțiunea musculaturii scheletice. Prin acțiunea gravitației se explică, de exemplu, îndreptarea membrelor inferioare după ce un copil începe să meargă. Zona asupra căreia se exercită o presiune devine negativă și produce un influx de Ca. În felul acesta apar trabeculele, care sînt țesuturi consolidate orientate pe liniile de forță. Ele preiau sarcinile mecanice și conferă o rezistență mai mare. Din cauza solicitării mecanice mai mari atleții sau cei care execută o muncă fizică au un țesut osos mai bine dezvoltat. Dimpotrivă, imobilizarea clinică (din cauza unor fracturi sau paralizii) sau imponderabilitatea (microgravitația) de durată produc, prin lipsă de solicitare, demineralizarea osului. Expresii ale acestui proces de dezorganizare osoasă sînt creșterea calcemiei și a eliminării urinare de hidroxiprolină, ce provine din colagen. Acest proces este legat de o activare a osteoclaștilor.

Curenții piezoelectrici intervin și în formarea *calusului*, care este favorizată prin frecare. O imobilizare relativă, care să prezinte un grad (redus) de mișcare, ar fi avantajoasă. Astfel se explică formarea rapidă a calusului în coastele fracturate, în pofida faptului că nu pot fi perfect imobilizate.

Pe suprafața cristalelor de hidroxiapatită se fixează prin adsorbție Mg, Na, Ca și carbonați. Osul, dar în special emailul dinților, fixează și Fl, care îi conferă rezistență contra cariilor. Excesul de fluorură crește însă eliminarea de Ca^{++} (și Mg^{++}) din organism și defavorizează osificarea.

Pot fi fixate în os și substanțe străine de structura organismului ca metalele grele (Pb, stronțiu). Unele pot fi radioactive, cum sînt cele ce provin din explozia bombei cu hidrogen sau din accidente nucleare. Stronțiu radioactiv poate fi cancerigen din cauza acțiunii iradierii pe țesutul osos, producînd osteoame. Fixarea plumbului în oase are efect antitoxic, deoarece previne o concentrație extracelulară prea mare. Totodată însă eliminarea lui din organism este încetinită.

În procesul de osificare în matricea organică calcificată pătrund *osteoclaștii* care o erodează. S-au oferit diferite explicații pentru această erodare prin intervenția unei enzime, a fosfatazei acide, care disloca fosforul și consecutiv calciul din osul deja format, prin secreția unui chelator sau secreția unor acizi (lactic și citric) și/sau chiar prin fagocitoză. Osteoclaști sapă astfel prin erodare canalele haversiene, în care pătrund vasele. Osul se organizează astfel în jurul canalelor haversiene, care împreună cu țesutul din jur formează osteomul sau sistemul haversian. Procesul de osificare este împiedicat la nivelul interferenței cu endoteliul vascular.

Prin vasele sistemului haversian circulă o cantitate mare de sînge (200—400 ml/min), ceea ce corespunde cu rolul osului în dinamica calciului și fosforului din organism. Pe această cale calciul este mobilizat sau fixat în os sub influența concentrației lui plasmatice, a PTH-ului și respectiv a calcitoninei, influențe care contribuie la o calcemie constantă.

Osteoblaștii provin din țesutul mezenchimal al măduvei și din țesutul fibros al periostului. Ei secretă cartilagiul ș.a. Osteoblaștii se transformă în osteoclaști și aceștia în osteocite, care sînt incluși în structura solidă a osului. Sînt deci toți de aceeași origine.

Osteociții conferă osului o structură solidă prin calciul care este conținut în mitocondrii. Ei sînt un depozit de Ca ce poate fi însă eliberat sub influența parathormonului. Intră în zona funcțională de Ca labil (5—6 g) care poate fi

eliberat sub influenţa parathormonului (PTH) sau fixat de calcitonină. PTH introduce la început calciul în citoplasmă şi apoi în mitocondrii, de unde este în cele din urmă eliberat. Această dinamică explică scăderea iniţială a concentraţiei lui din plasmă sub influenţa PTH, din care s-a dedus şi intervenţia unui hormon hipocalcemiant. Acesta (CT) acţionează însă pe altă cale.

Osul este în permanentă refacere. *Turnover*-ul osului este realizat prin acţiunea concomitentă a osteoclaştilor şi osteoblaştilor. Reînnoirea osului este mai mare la copii, la care acesta se produce complet, într-un an (100%). La adult se înnoieşte anual 18% din ţesutul osos, la bătrîni mai puţin, predominînd procesul de osteoliză (osteoporoză senilă).

Dintele

Anatomic dintele este format din coroană, gît şi rădăcină. Este structural format din dentină, email (smalţ dentar), ciment şi pulpă.

Dentina este asemănătoare osului. Este formată din cristale de hidroxiapatită, mai dense decît în os, fixate şi aici de o reţea de colagen. Dentina este secretată de odontoblaşti, care se află pe suprafaţa ei pulpară. Dentina nu conţine spaţii vasculare. Odontoblaştii pătrund în tubii dentinei şi secretă colagen. La suprafaţa filamentelor de colagen se formează cristale de hidroxiapatită. Aceasta conferă dintelui duritate iar colagenul elasticitate, fiind astfel rezistent la solicitări mecanice. La consistenţa hidroxiapatitei participă şi cationii şi carbonatul adsorbit pe suprafaţa ei. Dentina este supusă unui continuu proces de formare şi reabsorbţie, de reînnoire, însă de trei ori mai încet decît osul. Mecanismul schimburilor minerale din dinte este deocamdată incomplet elucidat.

Emailul este cel mai dur ţesut din organism. Este format înainte de erupţia dintelui de ameloblaşti, celule epiteliale diferenţiate. Este alcătuit tot din cristale de hidroxiapatită, care adsorb carbonaţii şi cationii (Mg^{++}, Na^{+}, K^{+}). La aceasta nu contribuie sărurile din pulpă, ca la dentina, ci cele dizolvate în salivă. În felul acesta este fixat şi florul conţinut în salivă şi care îi conferă rezistenţă contra cariilor. Cristalele sînt foarte mici, ceea ce îi explică duritatea caracteristică. Reînnoirea emailului este foarte înceată, astfel încît îşi pot conserva o parte din structura originală în tot decursul vieţii.

Cristalele fosfo-calcice şi substanţele adsorbite sînt implantate într-o reţea formată din cea mai insolubilă proteină cunoscută (asemănătoare celei din păr), care conferă emailului rezistenţa la substanţele corozive (acizi, enzime).

Cimentul este foarte asemănător cu osul. Este secretat de celule din membrana periodontală care mărgineşte alveola. Cimentul este legat de osul alveolar prin fibre de colagen care străbat membrana periodontală. Această structură devine, de altfel ca şi dentina, mai solidă în funcţie de solicitări. *Turnover*-ul hidroxiapatitei structurale din ciment este egal cu al osului, cu care seamănă şi prin prezenţa osteoblaştilor, osteoclaştilor şi osteociţilor.

Formarea şi erupţia dintelui şi depunerea ulterioară a sărurilor sînt influenţate pozitiv de hormonul de creştere (STH), de cel tiroidian şi de vitamina D.

Acțiunea parathormonului asupra erupției și întreținerii dintelui este în funcție de echilibrul pe care îl menține între calciul osos, dentar și plasmatic. Hipersecreția de parathormon, ca de exemplu în cursul sarcinii, mobilizează și calciul din dinte și afectează structura.

SUPRARENALELE

Glandele suprarenale (adrenale) sînt în număr de două fiind situate cîte una la nivelul polului superior al fiecărui rinichi. Fiecare glandă cîntărește 5—7 g.

Glandele suprarenale sînt formate din două porțiuni complet distincte din punct de vedere funcțional, din medulosuprarenale, care secretă catecolamine și corticosuprarenale, care secretă hormonii corticoizi (fig. 7.36).

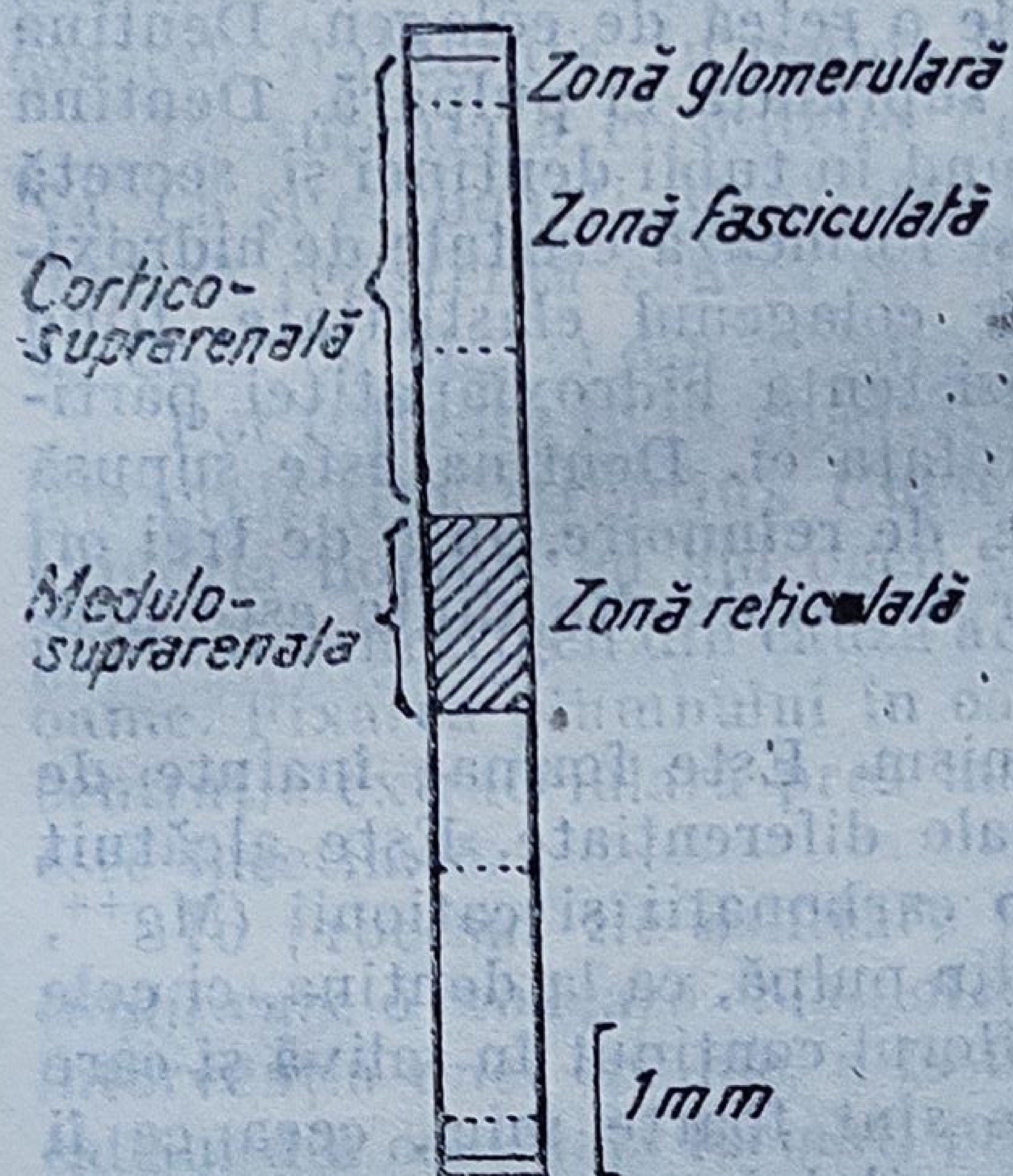


Fig. 7.36 — Glanda suprarenală, cu ariile de secreție a diferiților hormoni (schematic).

Secreția medulosuprarenală este stimulată exclusiv pe cale nervoasă (simpatică, fiind un omolog al unui ganglion simpatic periferic), în timp ce secreția corticoizilor nu depinde de stimulii nervoși. Și hormonii secretați de cele două țesuturi glandulare sînt deosebiți ca efect și structură chimică.

Secreția în exces a medulosuprarenalei (adrenalină, noradrenalină) intervine în procesele de adaptare imediată, în timp ce hormonii corticoizi au un rol adaptativ de susținere. Sînt secretați în exces cînd organismul este suprasolicitat, intervenind în adaptarea energetică. Din cauza acestora, corticosuprarenala a fost denumită „glanda energiei". Aceasta reiese din hipertrofia care apare cînd organismul este suprasolicitat. S-a crezut că activitatea celor două glande este legată, prin stimularea CRH-ului și consecutiv corticoizilor, de catecolaminele secretate de medulosuprarenală. Se pare însă că noradrenalina inhibă această secreție.

În „reacția de stres", caracterizată de Selye prin hipersecreție de glucocorticoizi, este secretat și un plus de adrenalină, cu efect energizant, ca și al glucocorticoizilor. Corticosuprarenala intervine însă în secreția medulosu-

prarenalei prin secreția de cortizol, care, aflat în concentrație mare în sîngele ce provine din zona corticală și irigă și medulosuprenala, ce activează metiltransferaza care transformă noradrenalina în adrenalină.

MEDULOSUPRARENALA ȘI SISTEMUL SIMPATO-ADRENERGIC

Medulosuprarenala nu este o glandă indispensabilă vieții. Extirparea provoacă însă o deficiență de adaptare a organismului la suprasolicitare.

Originea catecolaminelor. Hormonii secretați de medulosuprarenală sînt noradrenalina și adrenalina. Acestea sînt catecolamine deoarece conțin nucleul catecoldihidroxibenzoic. Noradrenalina (norepinefrina) este și mediatorul chimic al deutoneuronului sistemului nervos simpatic periferic. Adrenalina poate fi la acest nivel secretată doar în măsura în care este captată din circulație. Poate fi secretată din meduloadrenală și dopamină, precursor al noradrenalinei.

Noradrenalina este fosta simpatină E, adică excitatoare. Adrenalina este fosta simpatină I, inhibitoare.

Noradrenalina și adrenalina sînt sintetizate în țesutul cromafin din suprarenală. Țesutul cromafin provine din creasta neurală. Este format din celule cromafine, astfel denumite din cauza afinității față de colorațiile cu crom. În afară de meduloadrenalină, conglomerate de celule cromafine se mai găsesc de-a lungul lanțului ganglionilor paravertebrali, cervical, toracic și abdominal și în zona de bifurcație a iliacelor în organul Kühne și Zuckerkandl.

Din țesut cromafin sînt formați și corpusculii aortici și carotidieni.

Medulosuprarenala, echivalent al unui al doilea neuron periferic simpatic, este stimulată prin splanhnic prin intermediul acetilcolinei, prin *receptori nicotinici*.

Secreția de către medulosuprarenală a catecolaminelor poate fi demonstrată cu ajutorul experienței lui Tournade: vena suprarenală a unui cîine donator este anastomozată cu jugulara unui cîine primitor. Celui din urmă i se extirpă ambele suprarenale. Excitarea splanhnicilor cîinelui donator provoacă la cîinele primitor creșterea presiunii arteriale, splenocontracție etc., răspunsuri la o hipersecreție de catecolamine ce trec în circulația primitorului. Transmisia adrenergică a excitației simpatice pe cale umorală reiese și din experiența efectuată de Cannon pe pisici cu inimă deaferentată de inervație simpatică și vagală. Cu toată denervarea, o emoție (prezența unui cîine) provoacă tahicardie, mediată de secreția medulosuprarenală stimulată prin sistemul nervos simpatic.

Sinteza catecolaminelor. Dopamina, noradrenalina și adrenalina, cele trei catecolamine cu efecte fiziologice se sintetizează din tirozină. Tirozina provine din alimentație sau prin hidroxilarea fenilalaninei (este o hidroxifenilalanină), ce are loc în ficat. În meduloadrenală, ca și la nivelul terminațiilor postganglionare ale simpaticului periferic, tirozina se transformă prin hidroxilare în dihidroxifenilalanină (DOPA), ce are astfel nucleul catecol, și aceasta prin decarboxilare în dopamină, o substanță deja activă, cu diferite roluri, de hormon circulant, de mediator neurochimic și chiar de hormon hipotalamic, fiind identică cu hormonul inhibitor al prolactinei (PIH). Prin hidroxilare dopamina se transformă în noradrelină (Nor) iar aceasta, prin me-

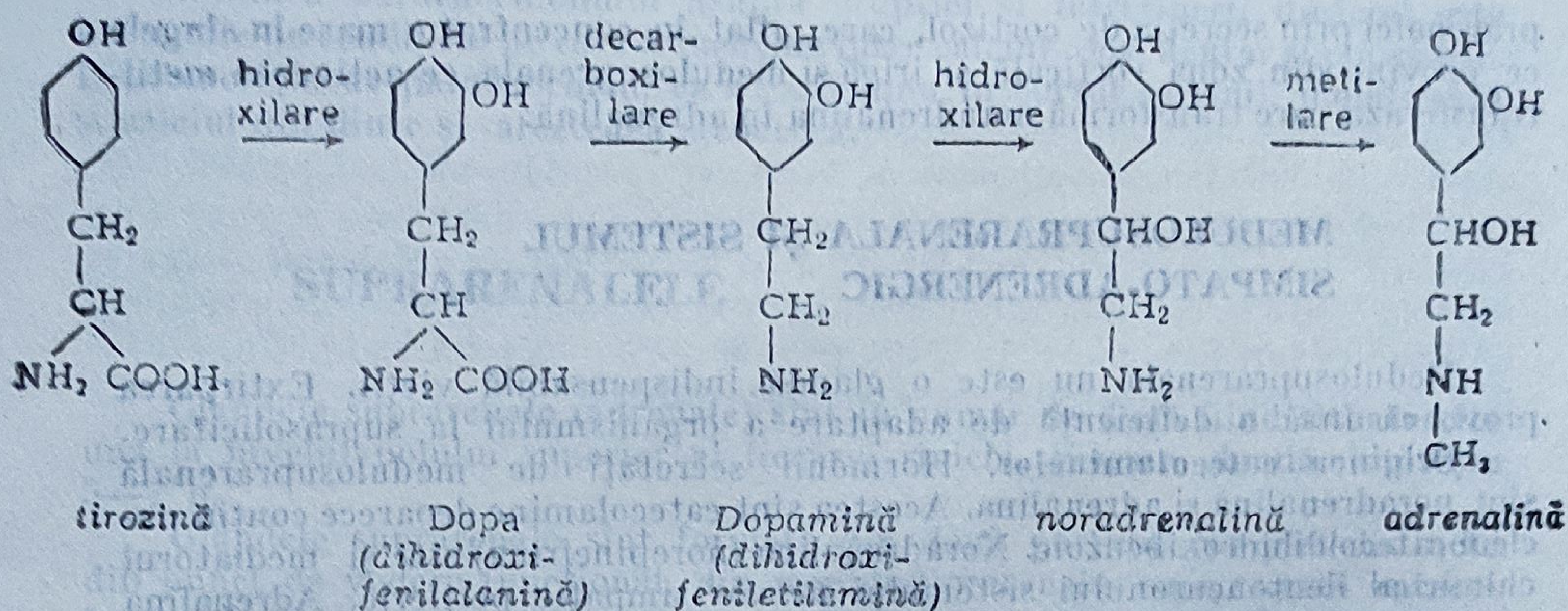


Fig. 7.37 — Sinteza catecolaminelor.

tilare, în adrenalină (Adr.) (fig. 7.37). Gruparea metil a adrenalinei provine din metionină, fiind adăugată cu ajutorul unei enzime, pheniletanolamin-N-metiltransferază (PNMT), care este activată de glucocorticoizi. Astfel se explică prezența adrenalinei doar în meduloadrenală, care este irigată de sînge ce a trecut prin corticosuprarenală și care are astfel o concentrație mare de glucocorticoizi. Terminațiile simpatice postganglionare o secretă în cantități mici, ajungînd aici doar după ce a fost captată din circulație.

Denumirea de noradrenalină derivă din N (azot) O (ohne = fără) R (Radical) = NOR, desemnîndu-se prin aceasta lipsa radicalului metil la nivelul azotului, care o deosebește de adrenalină. Adrenalina este deci noradrenalina metilată.

La om și mamifere în general, în faza embrionară și fetală, adrenalina din suprarenale este în cantitate mică (15%), sinteza oprindu-se mai mult la faza de noradrenalină. Proporția de adrenalină crește însă treptat, ajungînd la adult la 80%. În pheocromocitom (tumoare a glandei medulosuprarenale) poate crește, după natura lui, fie secreția de noradrenalină fie cea de adrenalină.

Mecanismul secreției medulosuprarenalei. Glanda medulosuprarenală este inervată prin axoni care provin din coarnele laterale ale măduvei, prin marele și micul splanhnic. Primul neuron periferic se termină direct în țesutul cromafin. Nu există doi neuroni între sistemul nervos central și meduloadrenală, ce este echivalentă al celui de-al doilea neuron periferic. În meduloadrenală primul neuron secretă acetilcolină (ACh), ca la nivelul sinapselor ganglionare. Receptorii colinergici sînt la acest nivel nicotinici. Pe această cale se explică și efectul stimulator al ezerinei, ce inactivează colinesteraza. ACh provoacă secreția de catecolamine permeabilizînd celula cromafină la Ca^{++}, cu rol în acest caz de un al doilea mesager. Catecolaminele sînt apoi eliminate din granulațiile intracelulare prin exocitoză, într-un complex ce conține o proteină și ATP.

Concentrația din sînge de dopamină este de 200 pg/ml, de noradrenalină de 300 pg/ml, și de adrenalină de 30 pg/ml.

Inactivare. Noradrenalina și adrenalina sînt inactivate în sînge în spațiile intracelulare și la nivelul receptorilor de catecol-0-metiltransferază (COMT) și de mono-aminoxidază (MAO), formîndu-se în cele din urmă—ca produs metabolic de depleție — acid vanilmandelic (AVM), eliminat prin urină. În sînge se inactivează mai încet ceea ce le explică efectul la distanță. În țesuturile periferice se inactivează rapid și efectul fiind de durată scurtă. Cantitatea de catecolamine care se elimină ca atare în urină este mică. Se elimină mai mult noradrenalină decît adrenalină. Eliminarea urinară crește după efort fizic și alte solicitări.

ACȚIUNILE NORADRENALINEI ȘI ADRENALINEI

Noradrenalina acționează în dublă calitate, de mediator al simpaticului periferic la nivelul organului efector și de hormon adrenal, iar adrenalina exclusiv sau aproape exclusiv ca hormon adrenal. Cele două catecolamine sînt deci mediatori ai sistemului simpato-adrenergic un sistem funcțional unitar format din terminațiile simpatice periferice ale celui de-al doilea neuron și din meduloadrenală. Are acțiune asupra inimii, vaselor, musculaturii striate ș.a.

Inima. Adr și Nor au prin betareceptori efecte cronotrop, dromotrop, batmotrop și inotrop pozitiv. Cresc debitul cardiac și predispun la extrasistole sau fibrilație. Sub acțiunea hormonilor tiroidieni numărul receptorilor crește.

Musculatura netedă din vase. Adr și Nor contractă vasele cutanate prin receptori alfa$_1$ și le dilată prin receptori beta$_2$. Efectul depinde de prezența acestor receptori. Prin acțiunea pe inimă și prin cea vasoconstrictoare cresc presiunea arterială (fig 7.38). Efectul vasoconstrictor al Nor este mai puternic. Din această cauză se administrează în colaps.

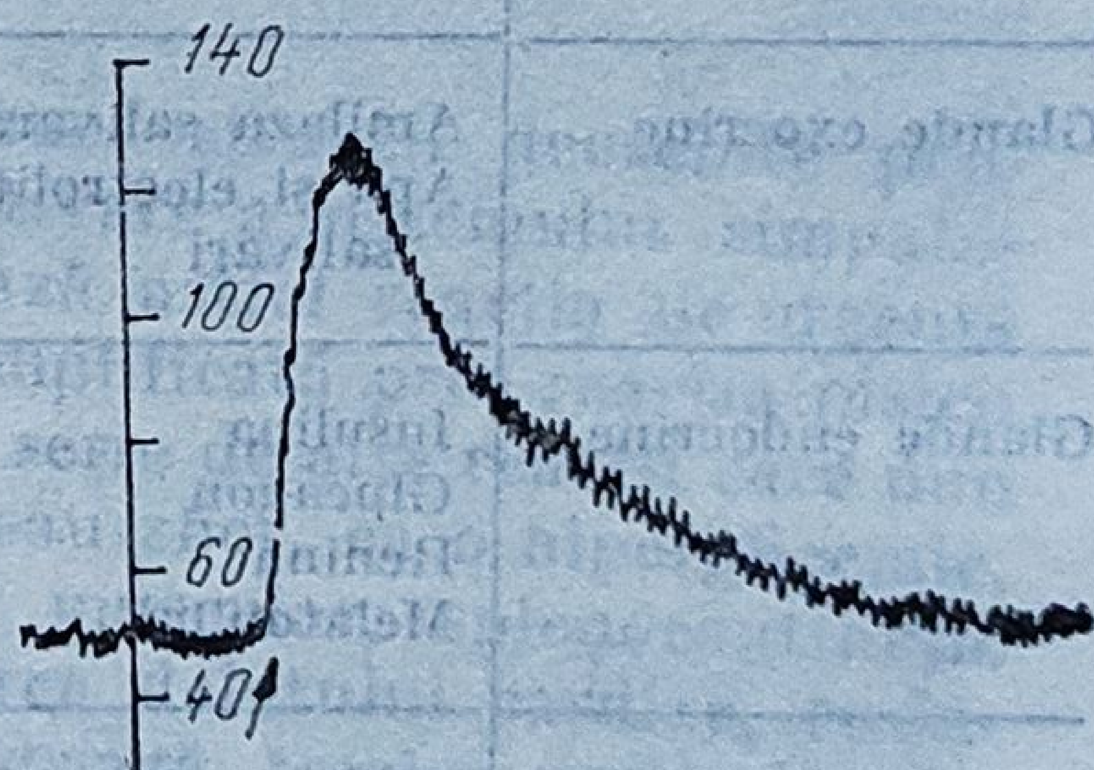


Fig. 7.38 — Efectul noradrenalinei asupra presiunii arteriale. Săgeata indică administrarea a 0,01 mg noradrenalină.

Musculatura netedă din alte țesuturi. Adr relaxează musculatura netedă din tractul digestiv, mai mult decît Nor. Pe aceasta s-a bazat metoda biologică prin care s-au diferențiat cele două catecolamine (Euler). Contractă însă sfincterele digestive (sfincterul Oddi, ileocecal, anal intern). Adr contractă uterul. Provoacă splenocontracție, contribuind astfel la creșterea masei sîngelui circulant și la creșterea elementelor figurate în sîngele periferic. Catecolaminele relaxează detrusorul și contractă sfincterul vezical intern. Produc bronhodilatație, fapt pentru care este administrată în astm. Provoacă piloerecție și midriază (dilatare a pupilei), prin contracția membranei nictitante la animale.

Pe musculatura scheletică acționează asemănător ca pe miocard, în special Adr. Exercită astfel o acțiune trofică pozitivă și înlătură oboseala.

Circulînd prin sînge catecolaminele acționează pe toate țesuturile unde găsesc receptori corespunzători, pe musculatura netedă, pe glande exocrine și endocrine, pe metabolismul hepatic și pe țesutul adipos, de unde eliberează acizi grași liberi. Acțiunile catecolaminelor sînt prezentate în tabelul XXVIII.

Tabelul XXVIII

Acțiunile catecolaminelor pe diferite țesuturi

Țesut		*Receptori*				
		adrenergici				colinergici
		alfa$_1$	alfa$_2$	beta$_1$	beta$_2$	
Musc. striată	Miocard — Cr			+		−
	— Dr					−
	— Bm					−
	— In			+		−
	M. scheletică					+
Musc. netedă	Vase	+			−	
	Tub digestiv		−		−	+
	Sfinctere digestive	+				−
	Capsula splenică	+				
	Iris — M. radială	+				
	— M. circulară					+
	Uter	+			−	
	Vezica urinară		−		−	+
	Sfincter urinar intern	+			−	−
	Bronhii			−	−	+
Glande exocrine	Amilaza salivară			+	+	
	Apa și electroliți salivari		+			
Glande endocrine	Insulina		−	+	+	
	Glucagon				+	
	Renină		−		+	
	Melatonina				+	
Metabolism	Glicogenoliză			+	+	
	Gliconeogeneză				+	
	Lipoliză		−	+	+	
Mecanisme de acțiune		influx de Ca	influx de Ca	→AC	→AC	
Blocanți (antagoniști)		Prazosin	Yohimină Rauwolscină	Propranolol Pindolol		Nicotină Atropină
				Betaxolol	Alprenolol	

Rolul de neuromediator encefalic. Dopamina, Nor și Adr au rol important de neuromediatori din encefal. Catecolaminele secretate de neuroni în encefal nu fac parte obligator din sistemul vegetativ simpato-adrenergic. Neuronii encefalici sînt capabili să secrete în calitate de neuromediatori și Adr. Sînt parțial și în relație cu neuronii ce influențează sistemul simpato-adrenergic periferic. Dopamina este secretată ca neuromediator de către neuronii dopaminergici din nucleii bazali. În boala Parkinson secreția ei este scăzută. Dopamina, Adr și Nor apar și în calitate de neuromediatori ce stimulează sau inhibă secreția de hormoni hipotalamici. Dopamina are funcție de PIH (vezi fig 7.7.).

Catecolaminele circulante nu străbat bariera hemato-encefalică. Endoteliul vascular posedă însă enzime prin care L-DOPA poate să se transforme în dopamină, noradrenalină și adrenalină.

Receptorii adrenergici. Catecolaminele acționează prin intermediul receptorilor adrenergici. Pe baza acțiunii unor blocanți, receptorii adrenergici au fost împărțiți în alfa și beta. Cei alfa sînt blocați, de exemplu, de ergotamină, cu care Dale (1913) a pus în evidență un efect vasodilatator după stimularea splanhnicului. Beta-blocanții sînt propranololul, larg folosit în terapeutică din această cauză, pindololul ș.a. Cu ajutorul unor blocanți parțiali, receptorii alfa au fost împărțiți în alfa$_1$ și alfa$_2$. Cei alfa$_1$ sînt, de exemplu, blocați de prazosin, iar cei alfa$_2$ de yohimbină sau rauwolscină. Tot astfel au fost diferențiați receptorii beta, cei beta$_1$ fiind blocați, de exemplu, de betaxolol iar cei beta$_2$ de alprenolol.

Receptorii alfa$_1$ și alfa$_2$ acționează prin canalele ionice de Ca și prin mobilizarea de Ca intracelular. Acesta este în acest caz al doilea mesager. Cei beta$_1$ și beta$_2$ acționează prin intermediul adenilatciclazei.

Reacția de urgență Cannon

Cînd organismul este nevoit să facă față unor situații deosebite pentru menținerea integrității survine rapid o activare a sistemului simpato-adrenergic, care îi crește rezistența. Se realizează astfel reacția de urgență (de alarmă) descrisă de Cannon. Ea poate fi exemplificată prin reacția pisicii în prezența cîinelui. Pe lîngă tahicardie survin o serie de alte reacții care pun organismul în stare de apărare prin luptă, fugă sau zbor, ca o hiperglicemie, care crește disponibilul energetic pentru țesutul muscular, splenocontracție și vasoconstricție periferică împreună cu creșterea debitului cardiac, ce îndreaptă sîngele spre musculatura periferică, midriază, trezire corticală ș.a. Vasoconstricția cutanată, manifestată la om prin paloare, anticipează necesitatea unei eventuale hemostaze.

Se presupune că în emoții se secretă mai multă adrenalină iar la trauma fizică mai multă noradrenalină. Se afirmă totodată că emoțiile cu caracter plăcut se repercută prin hipersecreție de noradrenalină, cele negative (mînie, teamă, anxietate) de adrenalină. O experiență inedită, cu plasarea unui subiect pentru prima dată în barocameră, stimulează secreția de adrenalină, repetarea acesteia, de noradrenalină. La bătrînețe (vîrsta a treia) se secretă mai multă adrenalină.

Durerea (ca prin excitarea sciaticului sau de altă natură) este însoțită de hipersecreție de adrenalină. Aceasta se secretă predominant, de exemplu,

prin emoția și durerea de pe scaunul dentar. Influența emoțiilor și a durerii pe sistemul simpato-adrenergic se explică prin transmiterea impulsurilor din talamus, neocortex, cortex limbic și a formațiunilor limbice subcorticale la centrii simpatici ce se află în hipotalamusul posterior, mezencefal și bulb, la neuronii din coarnele laterale ale măduvei spinării și în cele din urmă la meduloadrenală și la deutoneuronii vegetativi periferici ce ajung la țesuturi.

Reacții adaptative la mediu. În hipoxia hipobară survine o reacție simpato-adrenergică ce crește debitul cardiac, prin tahicardie și prin creșterea forței de contracție a inimii, și mobilizează sîngele din depozite, răspunsuri stimulate de chemoreceptori care intensifică concomitent și ventilația pulmonară. Răspunsul este creșterea capacității de transport a oxigenului prin sînge spre țesuturi.

Aceasta este o reacție de adaptare imediată la hipoxie, care este înlocuită de policitemie și de intervenția unor reacții hormonale (ca hipersecreția glucocorticoidă ș.a.) și în cele din urmă printr-o aclimatizare ce constă în modificări enzimatice care asigură o mai bună utilizare a oxigenului.

Activarea sistemului simpato-adrenergic survine și cînd sîngele se deplasează spre extremitatea inferioară a organismului, ca prin trecerea din clino- în ortostatism sau prin accelerarea longitudinală pozitivă (+ Gz).

Hipertermia moderată scade tonusul simpato-adrenergic, efect benefic din cauza diminuării acțiunii calorigene a catecolaminelor. Încălzirea excesivă crește însă acest tonus, compensînd prin aceasta scăderea tensională produsă de vasodilatație periferică.

Efortul fizic activează sistemul simpato-adrenergic tot prin hipoxie, ca și prin stimularea unor receptori tisulari.

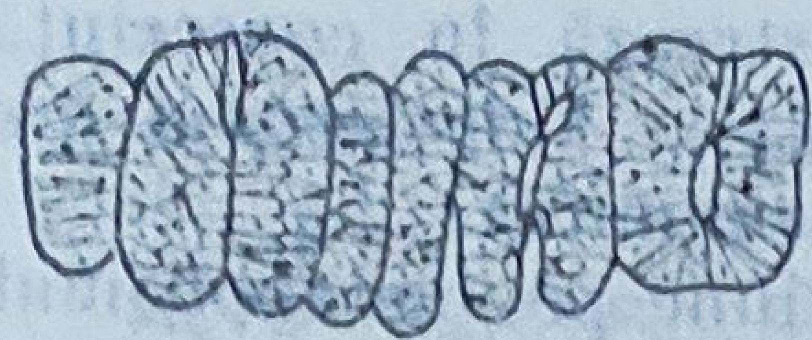
Hemoragia este urmată de o hipersecreție de catecolamine.

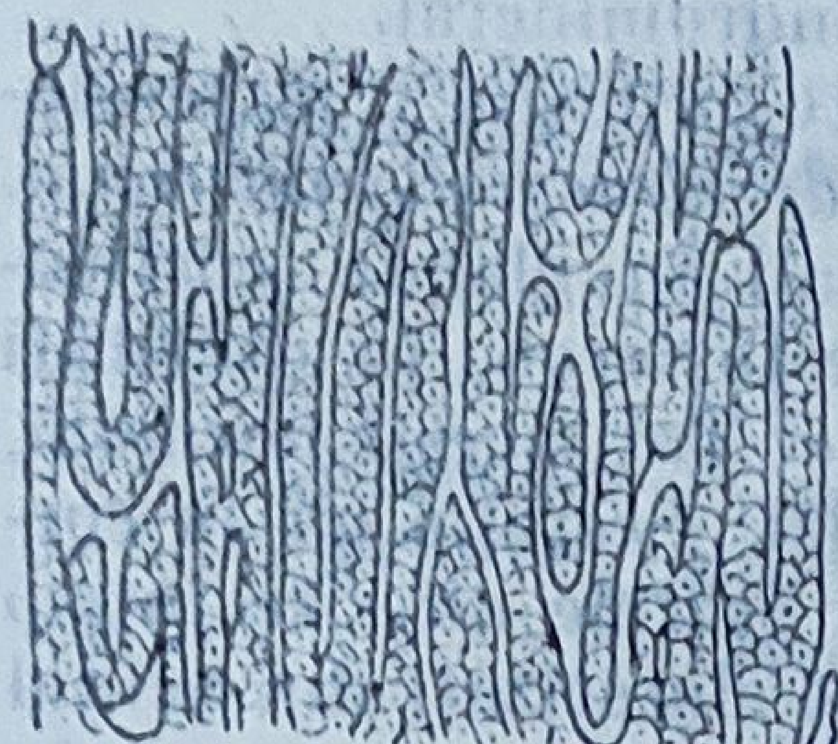
Reacția simpato-adrenergică poate fi apreciată prin dozarea catecolaminelor și a produșilor de degradare în urină și, mai exact, prin dozarea lor în sînge, de unde se află mai puține produse de degradare. Creșterea noradrenalinei exprimă stimularea simpaticului periferic, a adrenalinei o stimulare meduloadrenală (Euler, 1952).

CORTICOSUPRARENALA

Corticosuprarenala (80% din suprarenală) este formată din trei zone, care sînt (dinspre capsulă spre interior) cea glomerulară, cea fasciculară și cea reticulată (fig. 7.39). Corticosuprarenala conține lipozomi care înglobează colesterol și acid ascorbic în concentrație mare. Nu are conexiuni nervoase cu importanță funcțională specifică. Se dezvoltă dintr-un țesut comun cu gonadele, ceea ce explică asemănările structurale chimice dintre hormonii corticoizi și gonadici.

Adrenalectomia. Importanța corticosuprarenalei poate fi demonstrată prin efectele produse de ablația totală a glandei (adrenalectomia) prin care este îndepărtată însă și meduloadrenala. Ablația celei din urmă are însă efecte mai estompate. Ablația unilaterală a corticosuprarenalei nu produce modificări importante, pentru că funcția ei este compensată prin hipertrofia glandei simetrice. Ablația bilaterală este urmată însă de moarte în decurs de una-două săptămîni la cîini, maimuțe și pisici. Șobolanii și iepurii rezistă mai mult,





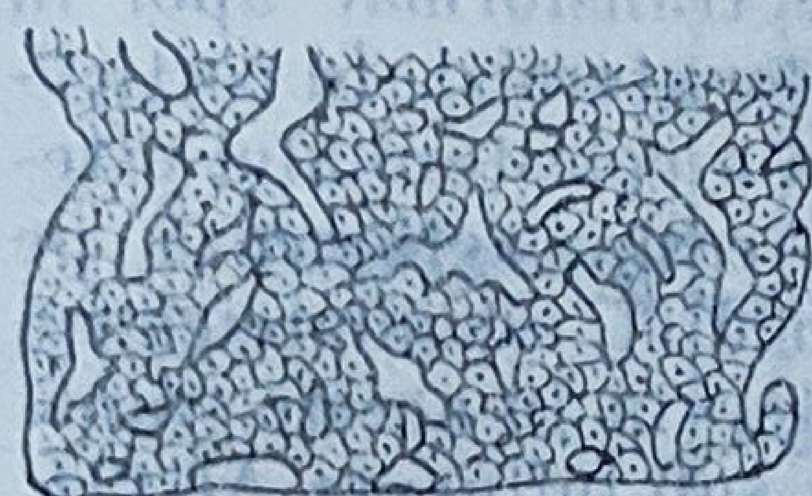


Fig. 7.39 — Structura microscopică a corticosuprarenalei (după Kupperman).

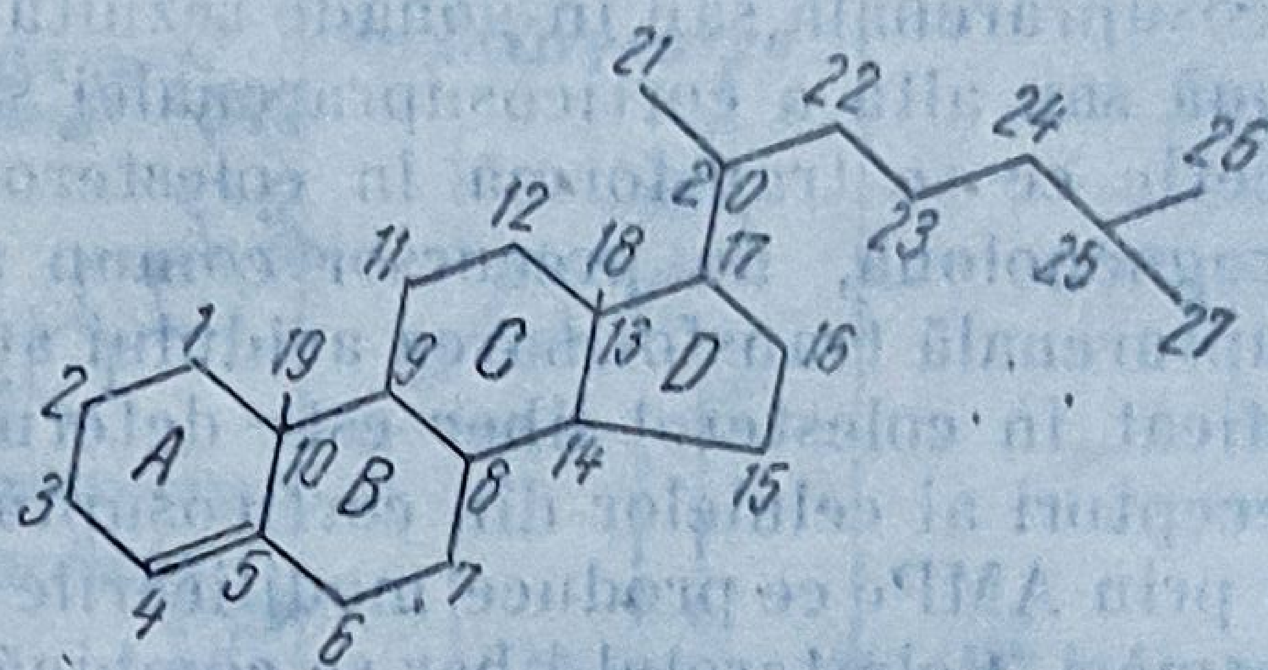


Fig. 7.40 — Numerotarea atomilor de carbon din nucleul ciclopentanoperhidrofenantrenic.

probabil pentru că au glande accesorii, cu condiția să poată consuma apă sărată *ad libitum*. Ablația bilaterală este însoțită de o serie de modificări ale metabolismului intermediar și ale economiei hidro-electrolitice. Moartea survine prin tulburări hidro-electrolitice și metabolice. Scade și rezistența la diverse noxe ș.a.

Hormonii corticoizi. Rolul corticosuprarenalei rezultă și din efectul administrării unui extract total de corticosuprarenală, cortina (Zwingle și Pfiffner, 1931), și mai exact din administrarea separată a hormonilor pe care îi conține. Din extractul total au fost obținute o serie de produse hormonale cristaline (Reichstein și Kendall) și o porțiune amorfă. Din aceasta s-a izolat o substanță cu puternic efect mineralocorticoid, denumită inițial electrocortină din cauza acțiunii ei asupra echilibrului electrolitic și care, după ce i s-a stabilit formula chimică, a primit denumirea de aldosteron (Simpson și Tait, 1953).

Hormonii corticosuprarenali sînt de natură steroidă cu nucleu ciclopentanoperhidrofenantrenic, ca și colesterolul și alți produși de importanță fiziologică deosebită, ca acizii biliari, vitamina D, steroizii ovarieni și testiculari (hormonii gonadici), unele substanțe cancerigene. Toate acestea sînt compuși tetraciclici cu trei inele cu șase atomi de carbon (A, B, C) și un inel cu cinci (D). Atomii de carbon sînt numerotați în felul arătat în fig. 7.40.

Corticoizii activi au un oxigen la C_3, o dublă legătură între C_4 și C_5 și gruparea $CO—CH_2OH$ la C_{17} necesară și specifică pentru acțiunea mineralo- și glucocorticoidă.

Hormonii corticoizi se împart în glucocorticoizi, mineralocorticoizi (Selye) și steroizi sexuali.

Glucocorticoizii (cortizolul, cortizonul) și mineralocorticoizii (deoxicorticosteronul, aldosteronul) posedă la nivelul C_{11} un oxidril iar glucocorticoizii și o grupare oxidril în poziția C_{17}, ce le conferă proprietăți specifice, în pri-

mul rînd antiinflamatorii (antiflogistice). Se administrează în consecință în bolile de colagen (reumatism, spondilite, artroze ș.a.). Aldosteronul are o grupare aldehidică la nivelul C_{18}, care i-a conferit denumirea.

Glucocorticoizii se numesc astfel pentru că au acțiune pe metabolismul glucidic. Mineralocorticoizii acționează pe echilibrul hidromineral.

La om cel mai important hormon glucocorticoid este *cortizolul* și mineralocorticoid este *aldosteronul*, iar dintre hormonii sexuali, *dehidroepiandrosteronul*. Alături de dehidroepiandrosteronul ca hormoni sexuali în glanda corticosuprarenală se mai secretă progesteronă, estrogeni, testosteron, în cantități mici. Sursa principală de hormoni sexuali sînt gonadele. Toți acești hormoni, glucocorticoizi, mineralocorticoizi și sexuali, sînt steroizi. Secreția lor în corticosuprarenală sau în gonade rezultă din prezența unor enzime diferite într-o zonă sau alta a corticosuprarenalei sau în gonade. Sînt sintetizați din acidul acetic ce se transformă în colesterol. Colesterolul este transformat apoi în pregnenolonă, un precursor comun al tuturor hormonilor steroizi. În corticosuprarenală transformarea acidului acetic în colesterol și a colesterolului esterificat în colesterol liber este determinată de ACTH. Acesta acționează pe receptori ai celulelor din corticosuprarenală prin intermediul adenilatciclazei și prin AMPc ce produce modificările enzimatice care intervin în aceste transformări. Colesterolul liber se combină în citoplasmă, tot sub influența ACTH, cu o proteină și pătrunde în mitocondrii. Aici se sintetizează *pregnenolona*, precursor al glucocorticoizilor, mineralocorticoizilor și hormonilor sexuali. Cele trei categorii de hormoni, glucocorticoizi, mineralocorticoizi și hormoni sexuali, cunosc de la nivelul pregnenolonei și progesteronei căi metabolice proprii. Glucocorticoizii sînt sintetizați prin transformarea pregnenolonei sau a progesteronei cu ajutorul *17-hidroxilazei* în *17-hidroxipregnenolonă*. Aceasta cu ajutorul unei 3-dehidrogenaze devine 17-hidroxipregnenolonă. Prin intervenția aceleiași enzime, progesterona devine 17-OH-progesteronă, care se transformă în 11-deoxicortizol, prin intervenția unei 21-hidroxilaze, ce înlocuiește gruparea metil din poziția 21 cu CH_2OH, caracteristică tuturor hormonilor steroizi cu acțiune gluco- și mineralocorticoidă. În sfîrșit cu ajutorul 11-hidroxilazei se adaugă un OH în poziția 11, formîndu-se *cortizolul*, la om cel mai important hormon glucocorticoid. La unele specii (șobolan ș.a.) acțiunea glucocorticoidă este exercitată de corticosteron, ce este secretat aproape exclusiv.

Aldosteronul, cel mai important hormon mineralocorticoid, provine tot din *pregnenolonă* trecînd prin etapele de progesteronă cu ajutorul 3-dehidrogenazei, de 11-*deoxicorticosteron* cu ajutorul 21-hidroxilazei și de *corticosteron* cu ajutorul 11-hidroxilazei. 3-dehidrogenaza și cele două hidroxilaze intervin și în sinteza cortizolului. Corticosteronul este apoi transformat în aldosteron cu ajutorul unei enzime ce se găsește exclusiv în zona glomerulară a corticosuprarenalei, prin adăugarea unei grupări aldehidice, de unde îi provine și numele, în poziția C_{18}. Secreția de aldosteron este stimulată pe diferite căi, parțial prin ACTH. Este stimulată și de angiotensină II sau, și de scăderea raportului Na/K din sîngele ce irigă zona glomerulară a corticosuprarenalei.

Cel mai important hormon sexual secretat de corticosuprarenală (în zona reticulată) este *dehidroepiandrosteronul*, hormon masculin cu 20% din acțiunea testosteronului, care provine din 17-hidroxipregnenolonă, cap de linie și pentru sinteza glucocorticoizilor, precursor deci și al cortizolului. Din dehidroepiandrosteron se formează androstendionul și din acesta, testosteronul.

Fig. 7.41 — Hormonii steroizi și proveniența lor.

Din testosteron provine estradiolul care este secretat în suprarenală în cantități mici, fiind însă alături de progesteron, un produs principal de secreție al ovarelor (fig. 7.41). În gonade sinteza hormonilor sexuali nu este stimulată de ACTH ci de hormoni gonadotropi.

Aberații genetice. Metabolismul și sinteza hormonilor steroizi din corticosuprarenală pot fi afectate prin defecte enzimatice genetice. Cînd o cale este blocată prin deficiența unei enzime, metabolismul ia căile accesibile, unii produși finali activi formîndu-se în exces. Dacă lipsește *3-dehidrogenaza* metabolismul se îndreaptă spre sinteza de dehidroepiandrosteron, care însă nu este, din aceeași cauză, transformat mai departe. Lipsa consecutivă a mineralocorticoizilor și glucocorticoizilor este de obicei fatală. Deficiența 21-hidroxilazei are ca efect un exces de hormoni sexuali masculini și este urmată

este consecutiv scăzută. La rîndul ei hiperglicemia solicită intervenția *insulinei*. La un moment dat sub influența unui exces de cortizol celulele pancreatice B pot fi epuizate și se produce astfel *diabetul meta-adrenal*, asemănător cu cel meta-hipofizar și meta-tiroidian, sau se agravează un diabet de altă origine. Secreția secundară crescută de insulină provocată de hiperglicemie determină uneori o depozitare excesivă *de lipide*, ceea ce explică adipozitatea constantă uneori sub acțiunea prelungită a unui exces de cortizol, ca, de exemplu, în sindromul Cushing. Cortizolul are însă și un efect direct asupra depozitului adipos periferic, mobilizînd *acizii grași liberi*. Pe această cale metabolismul este îndreptat spre lipide.

Sinteza crescută de proteine hepatice, paralelă cu a glicogenului, produce *hiperproteinemie*. Proteinele din țesuturile musculare nu cresc însă din cauza mobilizării aminoacizilor.

Cortizolul stimulează concomitent *sinteza enzimelor* care intervin în restructurarea tisulară. În acest context crește și sinteza și secreția de enzime digestive (amilaza, pepsina ș.a.). Astfel este optimizată și absorbția alimentelor, *efect anabolizant*, convergent cu cel produs de o stimulare de enzime tisulare de restructurare și cu cel antiinsulinic de cruțare a consumului periferic de glucoză.

Efecte permisive. Un efect permisiv constă în favorizarea de către o substanță, în cantități mici, a acțiunii unei alte substanțe. Fără efectul permisiv acestea din urmă nu își exercită acțiunea. Glucocorticoizii au un efect *permisiv* asupra unor acțiuni ale *catecolaminelor*. Astfel:

— susțin reactivitatea vasculară la acțiunea vasoconstrictoare a noradrenalinei;

— permit acțiunea de mobilizare, de către adrenalină, a acizilor grași liberi (AGL); ei înșiși au o asemenea acțiune;

— favorizează efectul calorigen al catecolaminelor, ca și hormonii tiroidieni;

— permit efectul bronhodilatator al catecolaminelor;

Scad *acuitatea senzorială* la stimuli olfactivi și gustativi. Deficiența hormonilor glucocorticoizi scade pragul de sensibilitate olfactivă și gustativă.

Glucocorticoizii *cresc activitatea* PNMT, enzimă care transformă noradrenalina în adrenalină.

Au diferite efecte pe *tractul digestiv*. Cresc, cum s-a arătat, concentrația de pepsină, ca și cea de acid din sucul gastric dar scad secreția de *mucus*. Excesul de glucocorticoizi este astfel un factor de risc pentru ulcerul gastric și duodenal. Totuși, are probabil și efecte ponderatoare pe secreția gastrică, facilitînd acțiunea unor gastroinhibitori.

Au acțiune pe *elementele figurate* ale sîngelui și pe *organele limfatice*. Glucocorticoizii produc *eozinopenie*, deoarece sechestrează eozinofilele circulante în plămîn, splină și submucoasă gastro-intestinală. Au și efect limfopenic, inhibînd activitatea mitotică a limfocitelor și crescîndu-le distrugerea. Scad și numărul bazofilelor. Produc neutrofilie. Produc o involuție a organelor limfatice, a ganglionilor limfatici și a timusului, ceea ce după doze mari se oglindește asupra capacității de apărare, pentru că diminuează sinteza anticorpilor. Cresc numărul trombocitelor și eritrocitelor.

Susțin rezistența la stresul de natură diferită.

Glucocorticoizii au acțiunea *antiimflamatorie*. Limitează inflamația, caracterizată local prin roșeață, căldură, tumefiere, durere (rubor, calor, tumor, dolor) și lezare funcțională, pentru că înlătură vasodilatația de la nivelul inflamației printr-un efect *antikininic* (antibradikininic) și *antihistaminic*. Limitează astfel inflamația și blochează dispersia în circulația sistemică a toxinelor bacteriene. Au prin vasoconstricție acțiune *antirevulsivă*, care justifică termenul de *antiflogistic* (phlogistikos = iritant, revulsiv = agent capabil să producă inflamație). Stabilizează membrana lizozomală, limitînd astfel inflamația și leziunile distructive tisulare. Totuși împrăștie infecția, efect camuflat de acțiunea antiflogistică. Favorizează dispersia bacililor tuberculozei și a altora. Se administrează consecutiv în aceste situații sub protecția unor antibiotice. Inhibă formarea *pirogenilor* de către granulocite. Prin efectul antihistaminic au acțiune *antialergică*. Se administrează pe această bază în șocul anafilactic, ca măsură de urgență.

Inhibă sinteza de *acid condroitinsulfuric* și de *glicoproteine*. În felul acesta scad formarea colagenului și a substanței fundamentale din os. Excesul produce astfel *osteoporoză*. Inhibă absorbția intestinală de Ca. Au efect antireumatismal prin acțiune asupra colagenului din articulațiile afectate. Folosirea corticoizilor în tratamentul reumatismului a fost una din primele lui aplicații terapeutice. Efectul este mai mare prin introducerea intraarticulară.

Inhibă formarea *fibroblaștilor*, împiedicînd vindecarea leziunilor. Împiedică pe această cale și dezvoltarea aderențelor chirurgicale, dar și cicatrizarea.

Probe funcționale. Funcția glucocorticoidă poate fi apreciată după eliminarea renală de 17-cetosteroizi, deși aceștia provin și din hormoni sexuali, prin reacția eozinopenică și prin alte reacții, dar mai precis prin dozarea hormonilor circulanți.

La animale (cîini), secreția glucocorticoidă poate fi urmărită în experiment dozînd *hormonii* din vena suprarenală, cateterizată în acest scop, sau *acidul ascorbic* și *colesterolul* conținut în corticosupranală, care scad concomitent cu sinteza hormonală. Nu se cunoaște exact rolul acidului ascorbic în acest proces. Administrarea de ACTH mărește conținutul de glucocorticoizi în sîngele efluent, scade colesterolul și acidul ascorbic din suprarenală, provocînd eozinopenie, limfopenie, eliminarea crescută de 17-cetosteroizi. Diferite probe de laborator sînt fondate pe urmărirea acestor componente. Astfel proba *Thorn* se bazează pe efectul eozinopenic al ACTH-ului. La patru ore după administrarea acestuia, eozinofilele scad (normal) cu 80%, fiind sechestrate în țesuturi (pulmonar, splenic). Această reacție nu se mai produce la om în boala Addison sau la șobolanii suprarenoprivi deoarece secreția glucocorticoidă este deficitară. Această probă este astăzi înlocuită prin dozări hormonale cu kituri standardizate RIA și alte dozări de laborator, dar rămîne semnificativă pentru mecanismul de stimulare al glucocorticoizilor.

Reglarea secreției de glucocorticoizi

Secreția de glucocorticoizi, denumiți din cauza structurii chimice și oxicorticoizi (OH în poziția 17), este stimulată, cum s-a amintit, de ACTH, hormon secretat de adenohipofiză. ACTH-ul la rîndul lui este stimulat de

CRH (corticotropin releasing hormone), hormon hipotalamic a cărui secreţie este controlată de diferiţi neuromediatori secretaţi de axoni care se termină în hipotalamus şi care culeg informaţii extero- şi interceptive.

Neuromediatorii, stimulatori de CRH sînt socotiţi adrenalina şi angiotensina, şi inhibitori dopamina, noradrenalina, GABA, serotonina, melatonina care poate proveni şi direct din epifiză pe cale sanguină.

ACTH-ul eliberat din adenohipofiză este preluat de vena hipofizară laterală şi în cele din urmă stimulează secreţia de hormoni gluco- şi mineralocorticoizi. Pentru glucocorticoizi constituie unicul stimulator, pentru mineralocorticoizi (aldosteron) există şi alte căi.

CRH-ul este astfel, cum s-a stabilit recent (Speiss şi Vale, 1982), un polipeptid format dintr-un lanţ de 41 reziduuri de aminoacizi (vezi fig. 7.6). Stimulează secreţia de ACTH, prin intermediul adenilatciclazei şi prin AMPc. ACTH-ul mijloceşte sinteza colesterolului din acetat şi a pregnenolonei din colesterol, din care se formează pînă la urmă hormonii corticoizi. Între secreţia de ACTH şi cea de glucocorticoizi există pînă la un moment dat o relaţie liniară, după care se estompează. Efectul administrării de ACTH este prelungit. Dependenţa secreţiei corticoadrenalelor de cea hipofizară rezultă şi din atrofia lor după hipofizectomie. Administrarea de ACTH are efectele glucocorticoizilor pe care îi stimulează. Produce (stimulînd secreţia de glucocorticoizi) eozinopenie, limfopenie, hiperglicemie etc. şi provoacă scăderea acidului ascorbic şi a colesterolului din corticosuprarenale.

Secreţia de ACTH este controlată de *cortizolul liber* (nelegat de CBG) şi de produşii metabolici generaţi de intervenţia lui. Aceştia sînt aduşi prin artera hipofizară anterioară la eminenţa mediană ce nu este protejată de bariera hemato-encefalică. Creşterea concentraţiei de cortizol liber şi hiperglicemia inhibă eliberarea CRH-ului în adenohipofiză şi în cosecinţă secreţia de ACTH şi de glucocorticoizi. Se realizează astfel o buclă de *feedback* negativ care menţine constanţa glucocorticoizilor circulanţi. Există şi o buclă mai lungă, printr-un efect inhibitor direct pe ACTH şi una printr-o circulaţie ascendentă în eminenţa mediană, care inhibă secreţia de CRH.

Cu toate aceste mecanisme de reglare a concentraţiei plasmatice de corticoizi, nivelul lor plasmatic este oscilant. Există un ritm diurnal (circadian al secreţiei de ACTH, reglat de un ceasornic biologic ce este probabil nucleul suprachiasmatic hipotalamic, şi la care participă melatonina secretată de epifiză. Secreţia maximă survine dimineaţa, înainte de trezire, deci nu în legătură cu „stres-ul" (solicitarea) pe care îl reprezintă scularea. De orologiul biologic depinde şi secreţia altor numeroşi hormoni.

Secreţia de glucocorticoizi creşte în diferite alte circumstanţe în pofida mecanismelor de *feedback*. Ea poate fi stimulată pe cale nervoasă, prin „stres" psihic sau printr-o multitudine de alte agresiuni de natură foarte variată, cînd survine în general şi o hipersecreţie de catecolamine.

Adaptare şi stres. Organismul este supus de multe ori unor solicitări speciale care necesită cheltuirea unui surplus de energie. În aceste circumstanţe ce pot fi de natură foarte variată o intervenţie importantă este a glandelor suprarenale, atît a medulosuprarenalei cît şi corticosuprarenalei, aspect sesizat mai demult şi care le-au atras atributul de glande ale energiei.

Cannon a descris *reacţia de urgenţă* (de alarmă) ca o reacţie cu caracter de *anticipare*, ce pregăteşte organismul de luptă sau de fugă, în funcţie de decizie. Reacţia de urgenţă este produsă de o stimulare simpato-adrenergică

cu efecte energizante multiple. O astfel de reacţie de anticipare simpato-adrenergică este şi starea de start. Sistemul simpato-adrenergic susţine apoi efortul de adaptare la circumstanţe diferite. Un efect energetic paralel este realizat de hipersecreţia glucocorticoidă ce, ca şi cea simpato-adrenergică este nespecifică, în măsura în care ea este produsă de agenţi variaţi care solicită capacitatea de rezistenţă a organismului (noxe fizice, bacteriene, efort fizic, suprasolicitare nervoasă, hipoxie ş.a.). Importanţa acestei reacţii glucocorticoide a fost preconizată de Hans Selye care a introdus şi conceptul de „stres" şi, analog, de sindrom general de adaptare. De altfel el a şi împărţit hormonii corticoizi în mineralocorticoizi şi glucocorticoizi.

Termenul de stres este împrumutat din mecanică şi a fost folosit pentru prima dată în medicină în secolul trecut pentru a descrie starea de stupoare care însoţeşte infarctul miocardic.

O definiţie exactă a stresului este greu de enunţat, cu atît mai mult cu cît chiar Selye îl înţelege diferit, de la o ocazie la alta. Un atribut obligatoriu al stresului rămîne însă reacţia glucocorticoidă (Ganong, 1973). După un efort îndelungat de adaptare suprarenalele cresc în volum, conţinutul lor în colesterol scade, apărînd şi alte efecte ale suprasolicitării secreţiei glucocorticoide. În eforturi mai importante de adaptare este activat practic întregul sistem endocrin. Există astfel şi o hipersecreţie de aldosteron, de hormon somatotrop, de opiate endogene, de beta-lipotropină, de melatonină ş.a., a căror mecanism de secreţie este cîteodată mai clar decît rolul lor încă greu de descifrat. Totuşi glucocorticoizilor le revine un rol primordial, cum rezultă din scăderea rezistenţei la noxe (stres) după ablaţia experimentală a adrenalelor sau cum se observă la addisonieni. Calea comună a diferitelor noxe prin care se secretă glucocorticoizi este hipersecreţia de CRH, produsă de aferenţe neuronale din mediul intern şi extern.

O solicitare de intensitate moderată este urmată de un proces de adaptare, de aclimatizare dacă adaptarea se referă la factori climatici noi, ca hipoxia hipobarică, un mediu mai cald sau mai rece ş.a.

Solicitarea de adaptare ce depăşeşte o anumită limită poate produce în unele ţesuturi reacţii ce generează procese patologice. Există organe mai susceptibile la complicaţii ale stresului. Printre cele mai vizate sînt, cum s-a amintit, stomacul şi duodenul sau inima. Stresul constituie unul din principalii factori de risc în ulcerul gastro-duodenal. El apare în acest caz ca urmare a unui dezechilibru între capacitatea de apărare a mucoasei, care este conferită de secreţia de mucus şi de troficitatea ei, ce depinde de vascularizaţie şi de alţi factori, şi factori agresivi reprezentaţi de aciditatea sucului gastric şi de pepsină. Glucocorticoizii scad secreţia de mucus şi cresc aciditatea şi concentraţia de pepsină. Vascularizaţia poate fi influenţată prin căile vegetative nervoase. Efectul nociv al stresului asupra miocardului rezultă din istoricul unor afecţiuni cardiace. Experimental Selye a reprodus la şobolani necroze multiple prin administrarea unor doze excesive de hormoni de stres, de glucocorticoizi, de mineralocorticoizi şi de catecolamine, tablou ce are şi o corespondenţă clinică. Există şi numeroase alte afecţiuni cu care se pot complica stresul psihic, inclusiv privind activitatea nervoasă superioară. Dereglarea acesteia atrage după sine şi complicaţii vegetative. Pe această bază a apărut teoria psihosomatică sau corticoviscerală (C.B. Bîcov) a patogenezei unor afecţiuni.

MINERALOCORTICOIZII

Hormonul mineralocorticoid cel mai important este *aldosteronul*, denumit astfel din cauza funcției aldehidice de la nivelul C_{18}. El posedă 95% din acțiunea mineralocorticoidă a corticosuprarenalei. Acțiune mineralocorticoidă, mai slabă, are și dezoxicorticosteronul (DOC sau DOCA = dezoxicorticosteronacetat, formă sub care se află în comerț), care reprezintă însă doar un produs intermediar din glande, practic nesecretat. Fiind tehnologic mai ușor de obținut a fost însă mai curînd sintetizat și folosit în terapeutică.

Aldosteronul restabilește tulburările hidro-electrolitice produse de adrenalectomie. Reține sodiul la nivel renal și stimulează eliminarea de potasiu. Provoacă de asemenea o reținere pasivă de Cl^- și elimină un exces de H^+, crescînd totodată bicarbonatul plasmatic. Produce astfel o *alcaloză metabolică*. Administrat în exces provoacă grave modificări hidro-electrolitice, hipervolemie și în final hipertensiune. Pierderea excesivă de K^+ afectează excitabilitatea musculară pînă la paralizie.

Acțiunea aldosteronului la nivel renal a fost explicată prin stimularea sintezei de ARN mesager și în consecință, a enzimelor care intervin în transportul activ de sodiu.

De notat că și glucocorticoizii au acțiune, slabă însă, mineralocorticoidă, iar mineralocorticoizii au și o slabă acțiune glucocorticoidă.

Reglarea secreției de aldosteron

Secreția de aldosteron este stimulată de hiponatremie și de hiperkaliemie. Stimularea aldosteronului este determinată de scăderea raportului Na/K. Se presupune că aceste modificări ale concentrației de Na și K acționează direct pe zona adrenală stimulatoare. Stimulator al secreției de aldosteron este ACTH-ul, într-o măsură mai mică însă decît cea exercitată pe glucocorticoizi. Această cale de stimulare explică participarea hipersecreției de aldosteron în stres. Secreția de aldosteron este stimulată și de angiotensina II, cum rezultă din efectul administrării ei, și din cel produs prin stimularea secreției endogene.

Secreția de aldosteron este *inhibată* de creșterea volemiei în zonele cardio-vasculare centrale voloreceptoare, prin reflexul Henry-Gauer. Această inhibiție este paralelă cu cea de HAD. Ambele contribuie la o reacție hipovolemică, scăderea aldosteronului prin scăderea osmolarității, scăderea HAD prin cea a volemiei. Efecte asemănătoare pot fi inițiate și de presiunea crescută în zonele reflexogene centrale (aortică și sinocarotidiană).

Ca stimulator de aldosteron a fost implicată adrenoglomerulotropina, secretată de epifiză (Farrel și Taylor, 1962). Epifizectomia nu afectează însă secreția de aldosteron.

Patologia corticosuprarenalei

Boala Addison este produsă prin afectarea globală a suprarenalei, printr-un proces tuberculos sau de altă natură. Semne tipice de boală apar cînd sînt distruse 9/10 din glandă.

Simptomatologia este asemănătoare celei descrise la animalele suprarenoprive, constînd în pierderea excesivă de sodiu, uneori hiponatremie,

hipotensiune, retenţie de K, oboseală musculară, inapetenţă, greaţă, vărsături, slăbire etc., scăderea rezistenţei la infecţii şi alte agresiuni. Sfîrşitul survine prin insuficienţă circulatorie. Este prezentă o pigmentaţie intensă, caracteristică, de unde şi denumirea de boală „bronzată" dată acestei afecţiuni. S-a presupus că pigmentaţia este provocată de afectarea concomitentă a medulosuprarenalei, prin care dehidroxifenilalanina se transformă în melanină, pigment care colorează tegumentele. Este însă mult mai probabil ca pigmentaţia să fie produsă de acţiunea asupra pigmenţilor melanici a hormonului melanocitostimulator adenohipofizar (alfa-MSH), ce este format din secvenţe cuprinse în lanţul polipeptidic de ACTH, sau chiar a ACTH-ului ca atare, existenţa independentă a alfa-MSH-ului la om fiind mai mult contestată. În boala Addison secreţia de ACTH creşte deoarece concentraţia de cortizol din sînge scade şi este afectat astfel *feedback*-ul negativ dintre glucocorticoizi şi ACTH. Administrarea de ACTH poate produce o pigmentare asemănătoare. De altfel pe această cale se poate explica şi pigmentaţia caracteristică din timpul sarcinii (a sfîrcurilor, a liniei mediane abdominale, a pomeţilor), cînd există, alături de o hipersecreţie de hormoni gonadotropi şi una adenohipofizară mai generalizată. În boala Addison eozinopenia provocată normal prin administrarea de ACTH (proba Thorn) nu mai apare, deoarece lipseşte hipersecreţia de cortizol. Tratamentul este de substituţie. Se administrează gluco- şi mineralocorticoizi, ca şi un regim bogat în sare.

Există şi insuficienţe corticosuprarenale mai estompate. Acestea pot fi produse printr-o afecţiune suprarenală primară atenuată sau prin deficienţa secreţiei de ACTH în urma unor afecţiuni hipofizare. Deficienţa secreţiei de ACTH şi de cortizol poate fi provocată şi prin întreruperea bruscă a unei corticoterapii.

Hipercorticismul. Poate fi produs de secreţia excesivă a unora dintre hormonii corticosuprarenali sau a tuturor. Se datoreşte hiperplaziei corticosuprarenale prin exces de ACTH sau unei tumori suprarenale. După tipul de hormoni secretaţi în exces se pot distinge trei sindroame suprarenale tipice, şi anume : sindromul Cushing, provocat de hormonii glucocorticoizi, sindromul Conn (hiperaldosteronismul primar), produs de o secreţie crescută de aldosteron, şi sindromul adrenogenital, produs de secreţia excesivă de steroizi androgeni, discutat anterior.

Sindromul Cushing. Rezultă dintr-o hipersecreţie de glucocorticoizi. Poate avea o cauză suprarenală (hiperplazie, tumoare) sau hipofizară (adenom bazofil), cu hipersecreţie primară de ACTH. Simptomatologia se explică prin excesul de glucocorticoizi. Se caracterizează prin obezitate, faţă rotundă (aspect de „lună plină"), depunerea grăsimii în regiunea cefei („ceafă de taur"), a gurii („gură de peşte") abdominale sau fesiere (fig. 7.44). Membrele sînt subţiate. Musculatura este slăbită, datorită mobilizării proteinelor. Datorită intensificării procesului de neoglicogeneză, a hiperglicemiei şi secreţiei consecutive de insulină, celulele B din pancreasul endocrin se pot epuiza şi apare un diabet meta-corticoid, asemănător cu cel meta-hipofizar (prin exces de hormon somatotrop) şi cu cel meta-tiriodian.

Mecanismul lor patogenic este asemănător, toate fiind produse de o hiperglicemie ce stimulează excesiv celulele B. Se produce şi osteoporoză,

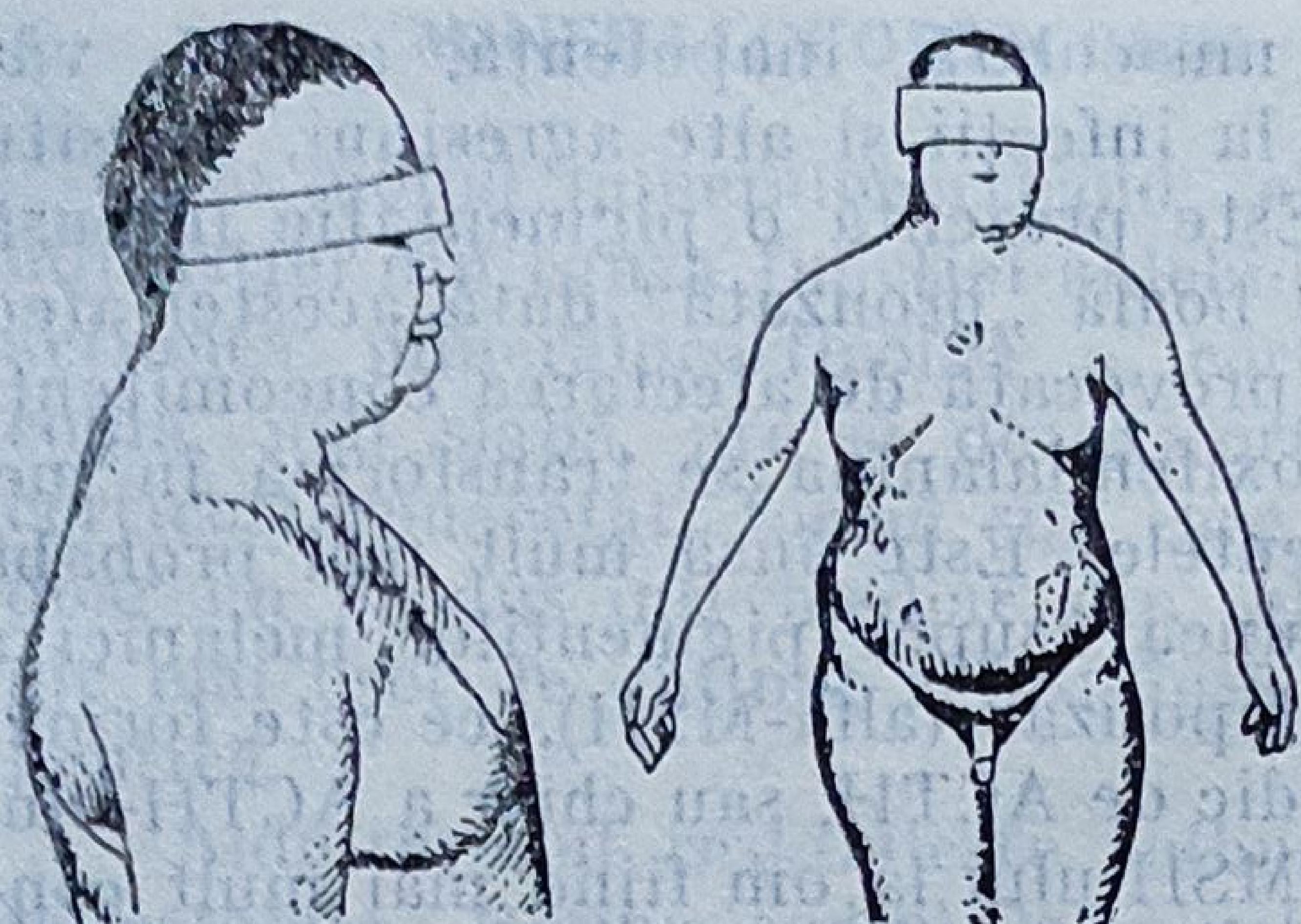


Fig. 7.44 — Aspect tipic al unui bolnav cu sindrom Cushing : de notat „ceafă de taur", „gură de pește", față de „lună plină" și striațiile peripelviene (după Kuppenman).

datorită acțiunii catabolice exercitate de cortizol asupra colagenului. Funcțiile sexuale sînt afectate. Apare oligomenoree sau impotență. Uneori se produc tulburări ale metabolismului hidromineral, ca hipernatremie, hipokaliemie și alcaloză. Aceasta se datorează tot hipersecreției glucocorticoide, care exercită și o acțiune mineralocorticoidă. Bolnavul poate prezenta modificări de comportament : iritabilitate crescută, depresiune psihică, euforie sau agresivitate.

Hiperaldosteronismul primar (sindromul Conn). Este expresia unei hipersecreții de aldosteron produsă de un adenom suprarenal. Se manifestă prin hipertensiune, datorită hipernatremiei, retenție consecutivă de apă în plasmă și creșterii consecutive a volemiei. Alte semne sînt hipokaliemia, alcaloza, hiperaldosteronuria, care trădează o secreție excesivă de aldosteron. Hipokaliemia se manifestă pe ecg prin prezența undei T. Secreția de renină este inhibată.

PANCREASUL ENDOCRIN

În reglarea metabolismului intermediar intervin hormonii somatotrop, tiroidieni, glucocorticoizi, catecolaminele. Cel mai important este insulina, prezența ei fiind obligatorie. Absența insulinei este incompatibilă cu viața. Insulina este secretată de celulele B din pancreasul endocrin (insulele Langerhans). Ea reglează în primul rînd metabolismul glucidic, dar și cel lipidic și protidic. Are o acțiune hipoglicemiantă, menținînd glicemia la nivel fiziologic, prin îndreptarea excesului de glucoză spre ficat, unde se depozitează ca glicogen, și stimularea utilizării ei tisulare. În metabolismul glucidic intervine și glucagonul, secretat tot în pancreasul endocrin, care are o acțiune hiperglicemiantă, mobilizînd glucoza din glicogenul hepatic și împiedicîndu-i utilizarea tisulară. Glucagonul este secretat de celulele A (fig. 7.45). Pancreasul endocrin conține și celule D, care secretă somatostatină și gastrină, prima participînd, de asemenea, la reglarea metabolismului glucidic, deoarece inhibă secreția celulelor A și B. Pancreasul endocrin posedă și celule care secretă polipeptidul pancreatic (cel PP) (fig. 7.46) (Orci și Perrelet, 1980).

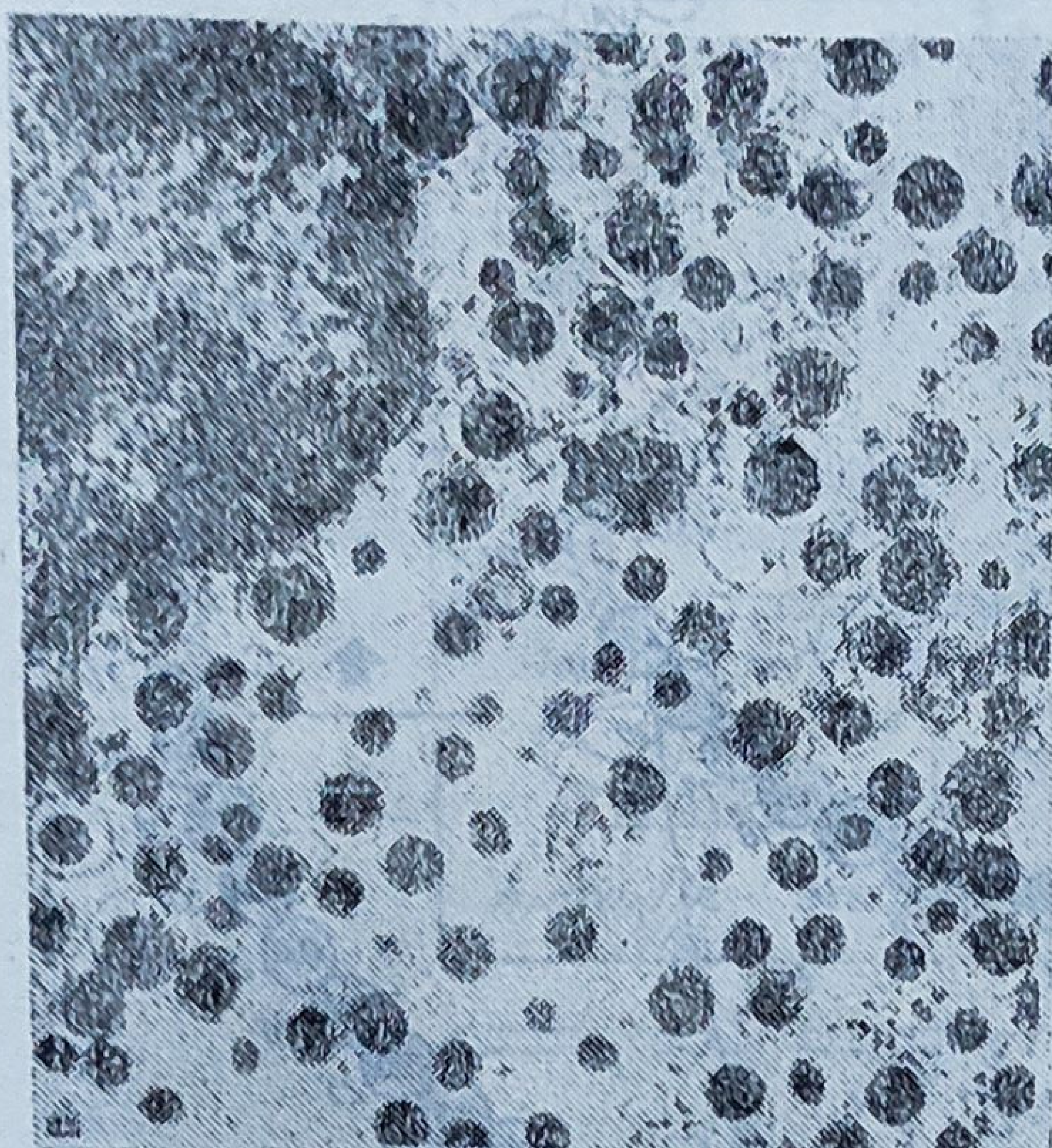


Fig. 7.45 — Pancreas endocrin uman. Celulele A (ce secretă glucagon) cu granule tipice (Blomm și Fawcet, 1968).

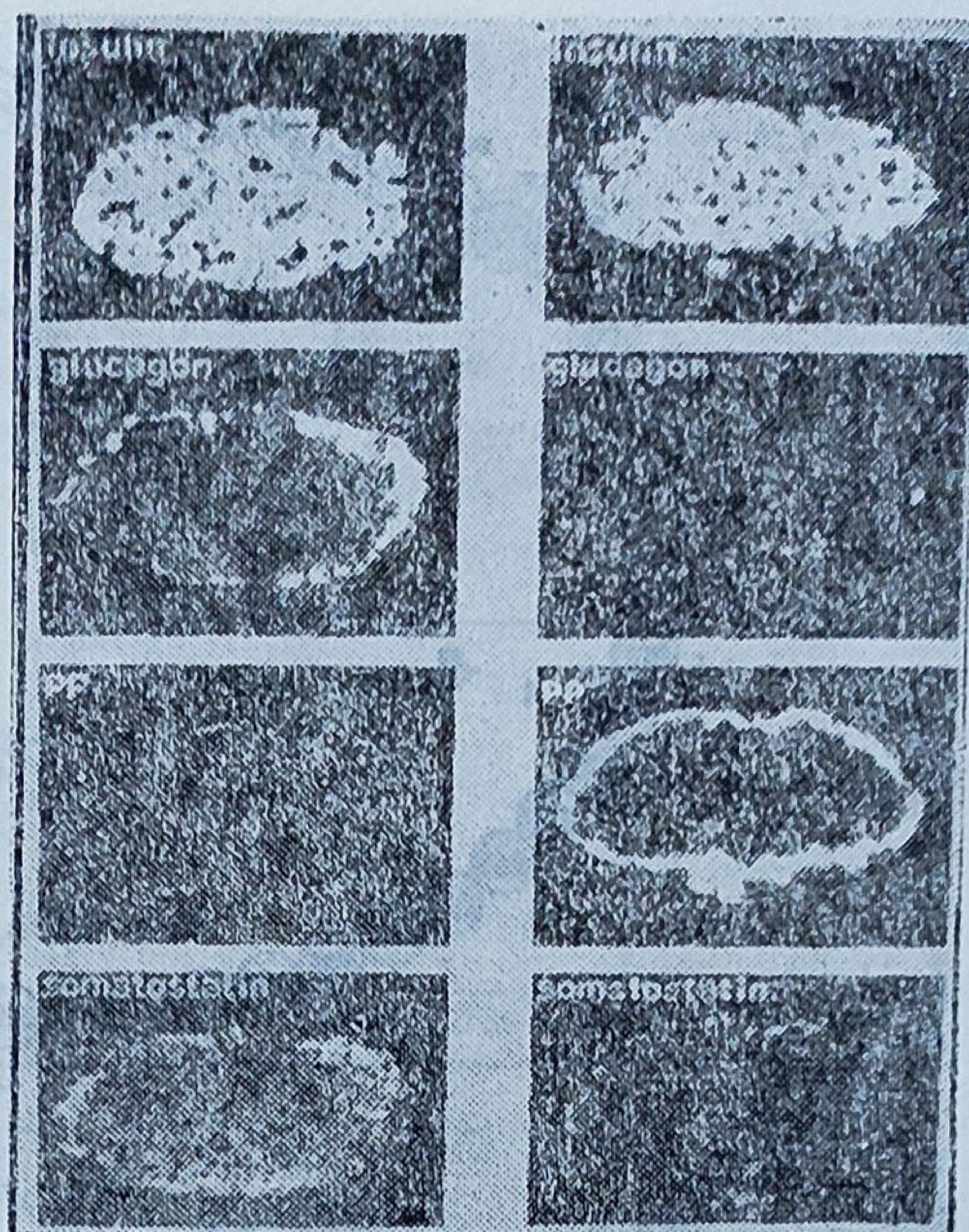


Fig. 7.46 — Celulele ce secretă insulină, glucagon, polipeptid pancreatic (PP) și somatostatină din pancreasul endocrin de șobolan evidențiate cu antiser specific. Stînga — aspect caracteristic pentru corpul pancreasului și dreapta — pentru coada pancreasului (Orci și Perrelet, 1980).

Celulele A, B, și D se află în anumite zone în vecinătate, funcționînd ca celule paracrine. Se influențează prin simpla deversare a produsului de secreție în lichidul interstițial sau chiar prin contingențe morfo-funcționale, prin joncțiuni prin care citoplasmele celulelor învecinate comunică direct.

INSULINA

Insulina, principalul hormon glicoreglator, este sintetizată sub forma unui polipeptid (preprohormon) care apoi se pliază datorită unor punți disulfurice dintre două reziduuri de cisteină. Acest polipeptid, un *prohormon*, proinsulina, este format din lanțuri A și B unite prin legături disulfurice și din lanțul C, care este un polipeptid de legătură (fig. 7.47). Sub această formă molecula mare de proinsulină se acumulează în complexul Golgi. Înainte de eliminare proinsulina se scindează în insulină și polipeptidul de legătură C. Și acesta are acțiune hipoglicemiantă, însă mai slabă (cca 10%). Eliminarea are loc prin exocitoză, prin intervenția ionilor de Ca, în capilarele fenestrate ale pancreasului.

Insulina circulă în sînge liberă, nelegată de proteine. Este inițial preluată de circulația portă. Ea dispare din circulație prin metabolizare în fi-

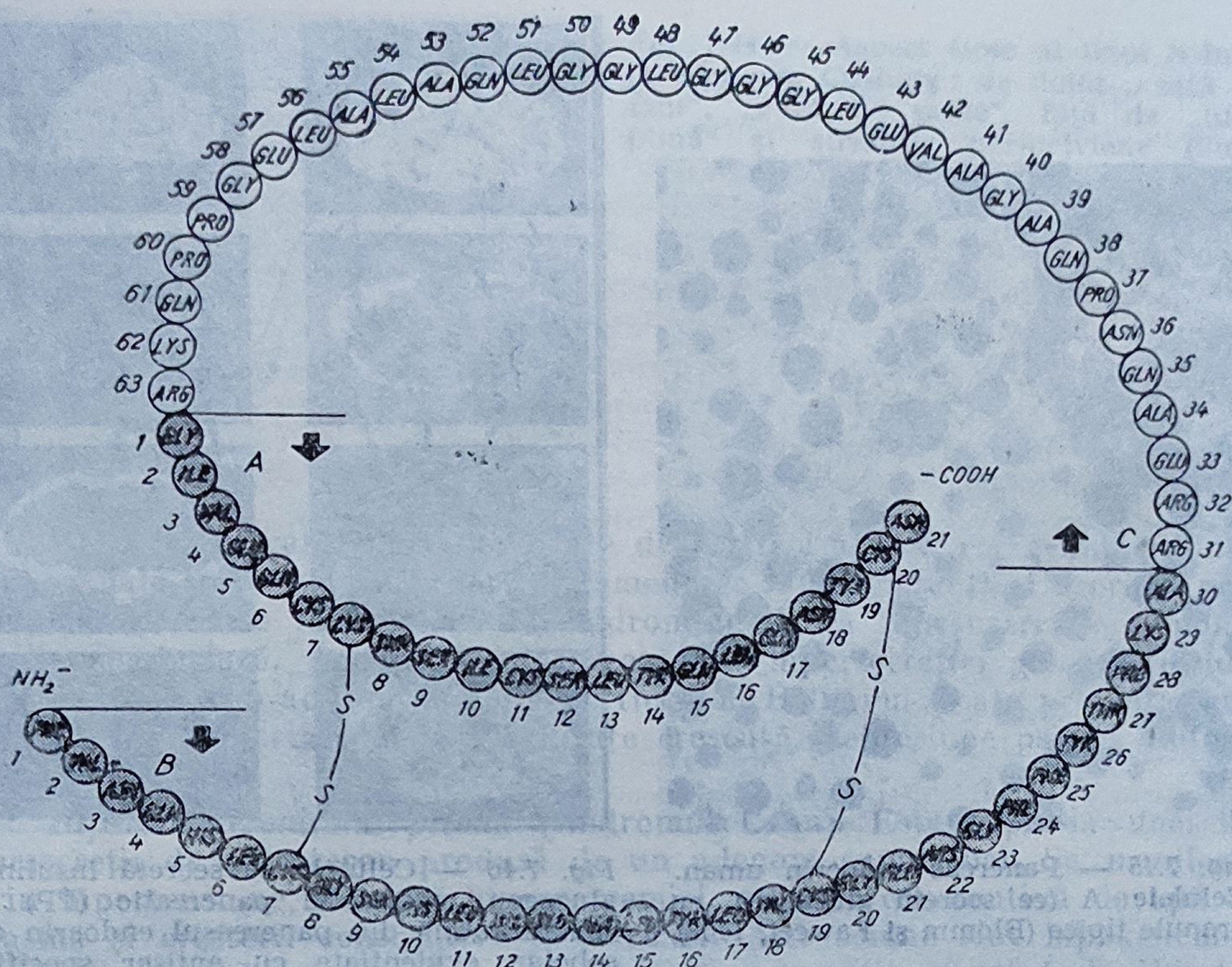


Fig. 7.47 — Lanțurile A, B și C din molecula de proinsulină.

cat și rinichi și prin fixare pe receptori. Țesutul nervos și globulele roșii nu au receptori pentru insulină și nici nu au nevoie de ea. Faptul că țesutul nervos nu necesită insulină (cu excepția unor zone speciale) pentru utilizarea glucozei este important deoarece ea este consumată preferențial și metabolismul ei nu suferă din cauza oscilațiilor plasmatice de insulină.

Hipoglicemia ce poate rezulta dintr-un exces de insulină, ca după administrarea ei în diabet, este letală prin afectarea funcțiilor nervoase vitale.

Structura chimică a insulinei diferă, după specie, în privința unor aminoacizi. Cea mai apropiată structură de cea umană o are insulina de porc și bou care se folosesc pentru tratamentul diabetului, în extracte. Se administrează pe cale parenterală pentru că nu produce anticorpi decît după administrare prelungită. După un timp, din cauza unor diferențe de structură față de insulina umană și a anticorpilor, tratamentul poate deveni neeficient. În acest caz se înlocuiește insulina de o specie cu una de altă specie, de exemplu, cea de porc cu cea bovină.

EFECTELE METABOLICE ALE INSULINEI

Insulina intervine în reglarea metabolismului intermediar glucidic, dar și, datorită multiplelor interferări ale căilor metabolice, în cel lipidic și protidic (fig. 7.48). Afectarea secreției de insulină produce prin profundele dereglări ale metabolismului intermediar diabet zaharat. Prin consecințele

Fig. 7.48 — Principalele acțiuni ale insulinei (●→ = stimulare, ●⊣ = inhibare).

pe care le are secreția de insulină pe metabolismul lipidic se explică coma diabetică. Prin efectul pe metabolismul intermediar al proteinelor se explică importanța insulinei în procesele de sinteză și creștere, asemănătoare cu a hormonului somatotrop și a celor tiroidieni. Țesuturile importante prin care intervine în reglarea metabolismului intermediar sînt cel hepatic, muscular și adipos.

Insulina are efect hipoglicemic, deoarece ajută penetrarea glucozei în hepatocit și în alte țesuturi, ca cel muscular și stimulează glicogeneza hepatică.

În *ficat* penetrația glucozei este realizată prin stimularea glucokinazei și fosfofructokinazei care stimulează glicoliza și creează un gradient favorabil transportului ei transmembranal. Depozitarea de glucoză în ficat (pînă la 5 — 6% din greutate = 100 g) are loc prin stimularea glicogenogenezei prin activarea glicogensintetazei și inhibarea fosforilazei, acțiune opusă celei exercitate de glucagon sau adrenalină. Neoglicogeneza este însă diminuată, nu printr-o acțiune directă ci datorită faptului că insulina stimulează penetrația aminoacizilor în țesutul muscular și scade astfel cantitatea lor disponibilă din sînge.

Intensificarea glicolizei crește în ficat cantitatea de acetil-CoA, ceea ce determină o intensificare a sintezei de acizi grași (AG), care ajung apoi pe cale sanguină în țesutul adipos, contribuind la depozitarea de lipide sub formă de trigliceride. Consumul trigliceridelor este împiedicat de inhibarea lipazei pe care insulina o produce.

Pe țesutul muscular insulina are o acțiune oarecum diferită decît pe hepatocit. Ajută și aici penetrația de glucoză, prin gluco- și fructokinază și probabil prin activarea transportului de glucoză prin sarcolemă prin difuziune facilitată, cu ajutorul unui transportor, deci la vale, dar într-o măsură mai mare decît cea care rezultă din simplul gradient de concentrație. Acest proces are loc după alimentație, cînd hiperglicemia stimulează secreția de insulină. Glucoza penetrează în cantitate mai mare în mușchi, unde este stimulată și glicogenogeneza. Glicogenul astfel format este un rezervor local de glucoză util în efortul fizic. Acesta este capabil să producă, printr-un mecanism încă neprecizat, și penetrația intracelulară de glucoză fără intervenția insulinei. Odată pătrunsă în mușchi glucoza nu mai poate fi eliberată în sînge, ca din ficat, intestin sau din celulele tubului proximal al nefronului, deoarece mușchiul nu posedă fosfatază. De efectul amintit al efortului de a crește permeabilitatea mușchiului pentru glucoză beneficiază diabeticii, deoarece glucoza este introdusă în circuitul metabolic înlocuind lipidele și consecințele nocive ale utilizării lor excesive. În efort consumul de glucoză este crescut sub efectul stimulării prin catecolamine a beta-receptorilor și consecutiv prin cascada de activări enzimatice produse de AMPc. Efortul poate corecta deci într-o anumită măsură lipsa insulinei. În mușchi, ca și în ficat, insulina crește glicoliza prin activarea glucokinazei și fosfofructokinazei. Prin lipsa efortului (sedentarism) crește sinteza de lipide prin acumularea de AcCoA. La aceasta ajută și creșterea concentrației de acid acetic și izocitric, produși intermediari din ciclul Krebs, care au calitatea de a stimula sinteza de lipide din AcCoA.

Aminoacizii (a.a.) introduși de insulină în celula musculară sînt de preferință valina, leucina, izoleucina. Și hormonul somatotrop are o astfel de acțiune, dar aceasta nu se exercită pe aceiași a.a. S-a amintit că unul din motivele, dacă nu unicul, care explică scăderea neoglicogenezei hepatice pe care o provoacă insulina este scăderea cantității de a.a. circulanți. Excesul intracelular de a.a. servește la sinteza de proteine noi, stimulată concomitent prin intermediul ARN-ului tot pe insulină, efect pe care îl au, de asemenea, hormonul somatotrop și hormonii tiroidieni. Insulina are astfel alături de aceștia un rol deosebit în procesul de creștere.

Sub acțiunea insulinei lipidele se acumulează în țesutul adipos. Această acțiune este aplicată în clinică în vederea obținerii unui efect *hiperponderal*

prin administrarea unor doze repetate de insulină. Dezvoltarea țesutului adipos se explică prin captarea crescută de AG din sînge. În țesutul adipos insulina stimulează sinteza AG și determină acumularea unui exces de trigliceride. Acumularea de trigliceride sub influența insulinei este ajutată și de *inhibarea lipazei*, ce normal le desface în AG și glicerol. Sinteza trigliceridelor este ajutată și de disponibilitatea mai mare de glicerol, care provine din glicoliză crescută, stimulată și în țesutul adipos, ca și în cel hepatic și muscular. Glicerolul provine din glicoliză de la nivelul dihidroxiacetofosfatului (DAP), pe calea alfa-glicerofosfatului (vezi fig. 7.48).

Rolul insulinei în metabolismul intermediar poate fi evidențiat prin tulburările care survin cînd secreția ei este afectată, ca în diabetul zaharat.

DIABETUL ZAHARAT

Diabetul este o boală metabolică ce rezultă dintr-o secreție deficitară de insulină. La diabet poate contribui și o secreție excesivă de glucagon. Afectarea secreției de insulină este produsă de epuizarea celulelor B ale pancreasului endocrin ca urmare a unei suprasolicitări sau din alte cauze. Epuizarea funcțională poate fi în primul rînd urmarea unui regim excesiv de glucide, în special cu conținut mare de dulciuri, care solicită mai mult celulele B din cauza accesului brusc, în cantitate mare în sînge, de glucoză. Există o predispoziție ereditară pentru diabet. O alimentație exagerată cu glucide poate crea într-o etapă inițială o stare insulinică hiperfuncțională. Consecința este un status hiperponderal, după care se poate instala insuficiența insulinică. Astfel se explică de ce în anamneza diabeticilor apare frecvent o fază hiperponderală premergătoare.

Modificările metabolismului intermediar produse de diabet sînt opuse celor pe care le are insulina. Consecințele acestor modificări sînt drastice datorită în special celor care privesc metabolismul lipidic. În aceste circumstanțe lipidele se consumă în scop energetic preferențial și rezultă un exces de corpi cetonici. Motivele pentru care metabolismul energetic este îndreptat spre lipide sînt multiple. Lipaza care desface trigliceridele din țesutul adipos în loc să fie inhibată devine activă. Rezultă un exces de AG și glicerol, care ajung în circulație. Deoarece consumul glucidelor în lipsa insulinei este deficitar, pentru că pătrund în cantitate mai mică în celule și dispare efectul de stimulare a glicolizei prin glucokinază și fosfofructokinază, principalul furnizor de energie devine acizii grași. Aceștia se află în exces datorită aportului crescut din țesutul adipos și unei sinteze crescute, datorită excesului de AcCoA. AG excedentari se acumulează în ficat, ca trigliceride. Apare o degenerescență grasă a ficatului care îi afectează și structura. O treime din greutatea lui poate fi astfel reprezentată de grăsimi. Lipidele hepatice se devarsă din ficat în cantitate mai mare în sînge. Una din consecințe este *hipercolesterolemia*, care accelerează procesul de ateroscleroză, factor de risc important al unor accidente cerebrale sau cardiace. *Acilcoenzima A* ce este formată în citoplasmă prin activarea AG, este introdusă, datorită unei *activări a carnitinei*, ce este transportorul ei membranal, în cantitate mai mare în mitocondrii. Aci, prin betaoxidație (ciclul Lynen), generează un exces de AcCoA. Din aceasta rezultă prin condensare o cantitate mai mare de *acid acetoacetic*, din care se formează și acizii *beta-hidroxibutiric* și *acetonă*. Aceste trei substanțe

se numesc corpi cetonici. Primele două produc *acidoză metabolică*, ce la un moment dat devine *decompensată*. Cînd pH-ul sanguin scade sub 7—6,9 apare *coma diabetică*, cu deznodămînt fatal dacă nu se administrează prompt insulină. Formarea corpilor cetonici este ajutată de folosirea preferențială, din cauza excesului de AG ca și prin afectarea glicolizei în lipsa insulinei, a lipidelor în loc de glucide ca substrat energetic. La formarea excesivă de corpi cetonici contribuie și accesul intracelular deficitar de glucoză. Corpi cetonici apar în cantități mari și în urină, cetonuria fiind un semn tipic al diabetului zaharat.

Lipsa insulinei afectează sinteza proteică, ceea ce produce uzură sau distrofie tisulară, în special musculatură. O consecință este creșterea eliminării renale a ureei și un bilanț azotat negativ. Și țesutul adipos este degradat, ceea ce produce emaciere.

Alături de cetonurie alte simptome caracteristice ale diabetului sînt hiperglicemia, glicozuria, poliuria, polidipsia și polifagia.

Hiperglicemia apare prin consum deficitar de glucoză tisulară și deficiența glicogenogenezei. Creșterea presiunii osmotice a sîngelui în urma concentrației mari de glucoză produce și dehidratare tisulară.

Glicozuria. Constă în apariția în urină a unor cantități decelabile de glucoză. Apare cînd glicemia crește peste 180 mg% și debitul glucozei în filtratul urinar peste 250 mg pe minut. Glucoza care depășește un debit de 325 mg apare total în urină, pentru că la această limită este depășită capacitatea de transport maximal. Glicozuria apare la o glicemie de 180 mg%, dar se menține și după revenirea ei sub această valoare.

Peste o glicemie de 300—500 mg%, ce poate fi întîlnită în diabet, se pierd zilnic prin urină o cantitate de cîteva sute de grame de glucoză. În circumstanțe mai rare, glicemia poate ajunge la 1 500—2 000 mg%.

Poliuria este produsă de hiperglicemie prin două mecanisme, prin creșterea volumului de lichid extracelular (hipervolemie), datorită creșterii presiunii osmotice (la o concentrație a glucozei de 400 mg%, hipervolemia este de circa 6%) și prin prezența glucozei în exces în tubii uriniferi, care crește presiunea osmotică a urinei tubulare și reține astfel o mai mare cantitate de apă. În cele din urmă prin poliurie se produce și *dehidratare extracelulară*.

Cantitatea de urină eliminată în decurs de 24 ore poate fi de 4—5 litri sau chiar mai mult, față de debitul zilnic normal de cca 1,8 litri.

Polidipsia (ingerarea unei cantități crescute de apă) apare ca o consecință a dehidratării tisulare, prin presiunea osmotică crescută a plasmei, care stimulează centrul setei. Bilanțul hidric este astfel reechilibrat.

Polifagia (ingerarea unei cantități crescute de alimente) se produce prin stimularea centrului foamei, situat în aria laterală a hipotalamusului produsă de metabolizarea deficitară a glucozei datorită lipsei de insulină. Centrul foamei necesită insulină pentru metabolizarea glucozei, spre deosebire de restul centrilor nervoși.

În diabet apare, datorită acidozei, și o respirație de tip Küssmaul, scăderea marcată a bicarbonatului extracelular, creșterea eliminării urinare de clor ș.a.

Tratamentul diabetului. Diabetul se tratează prin reducerea cantității de glucide din regimul alimentar, înlocuirea lor cu proteine și administrarea de insulină. Aceasta, fiind o substanță proteică, se administrează parenteral;

altfel este distrusă de enzimele digestive. Administrarea parenterală este favorizată de faptul că deşi este o substanţă proteică, nu produce decît rareori anticorpi. S-a arătat că atunci cînd apar se poate înlocui cu insulină de o altă specie. Există preparate de insulină cu resorbţie lentă, fiind suficientă o singură doză pe zi.

În tratamentul diabetului se folosesc şi substanţe care stimulează secreţia insulinică, dacă pancreasul endocrin are rezerve funcţionale.

Exerciţiul fizic, cum s-a amintit, favorizează transferul glucozei prin membranele celulare, avînd deci un efect asemănător cu insulina. Acestea sînt cîteva principii ale tratamentului, el fiind mai complex şi în fiecare caz strict profilat.

Hiperinsulinismul. Hiperinsulinismul este provocat de un adenom al pancreasului endocrin (celulele B), care poate produce şi metastaze, îndeosebi în ficat. Insulina se secretă în cantităţi mai mari. Hipoglicemia consecutivă generează hiperexcitabilitate nervoasă, convulsii şi pierderea cunoştinţei (la o valoare de 20—30 mg%). Acestea pot apărea şi în urma unei administrări terapeutice (în diabet) de cantităţi prea mari de insulină. Măsura care se impune urgent este administrarea de glucoză.

Proba hiperglicemiei provocate. Serveşte pentru explorarea secreţiei de insulină. Se administrează glucide (glucoză) care produc hiperglicemie care revine la valori normale prin intervenţia insulinei. Dacă se ingeră o cantitate de 50—100 g glucoză dizolvată în apă (probă curentă de explorare funcţională), glicemia creşte la maximum în aproximativ jumătate de oră, de la nivelul iniţial de cca 80 mg% pînă la cca 200 mg%. Revine la normal în decurs de două ore, urmînd chiar o fază de hipoglicemie, datorită inerţiei mecanismelor hipoglicemiante. Din acelaşi motiv dacă încărcarea cu glucoză se repetă la un interval scurt, hiperglicemia nu mai atinge valori întîlnite înainte. Concentraţia maximă a glucozei din sînge este mai mică decît după prima administrare, datorită stimulării prin hiperglicemia anterioară a sintezei de glicogen hepatic. În diabetul pancreatic, glicemia revine mai lent la valori normale în hiperinsulinism mai rapid.

Diabetul florizinic este produs de florizină, substanţă care concurează glucoza pe transportorul transmembranal de la nivelul tubilor uriniferi şi, în consecinţă este influenţată reabsorbţia ei. Glucoza apare astfel în urină. Glicemia este normală.

Diabetul insipid este denumit astfel deoarece se manifestă exclusiv prin poliurie, fără glicozurie. Nu apar nici alte simptome de diabet zaharat deoarece metabolizarea glucozei nu este afectată. Este produs de secreţia deficitară a hormonului antidiuretic (HAD) prin leziuni hipotalamice.

REGLAREA SECREŢIEI DE INSULINA

Stimulatorul principal al insulinei este hiperglicemia. Insulina scade glicemia (prin favorizarea penetraţiei de glucoză în celule şi prin depozitarea ei ca glicogen hepatic). Acest *feedback* negativ contribuie la menţinerea unui nivel glicemic normal. Hiperglicemia stimulează secreţia de insulină direct, fără intervenţia sistemului nervos, cum rezultă din răspunsul produs de un pancreas transplantat în circulaţia carotido-jugulară, deci deconectat de aferenţe nervoase. Secreţia de insulină este stimulată şi de manoză. Un efect slab are şi fructoza, care este convertită intracelular în glucoză. Pentru pene-

trația glucozei în celulele B, de unde stimulează insulina, nu este nevoie de insulină.

Alți stimulatori ai insulinei sînt aminoacizii (a.a.) ca arginina, leucina ş.a., ca şi acidul acetocetic.

Secreția de insulină este mai mare după ingestia de glucoză, deci prin acțiunea ei şi asupra mucoasei gastrointestinale, decît după administrarea intravenoasă. Prima cale de acces în organism este cea fiziologică. Un asemenea efect îl au şi unii aminoacizi. Stimularea secreției de insulină prin ingestia glucozei sau de a.a. se explică prin secreția de hormoni digestivi pe care aceştia o produc. Au fost astfel implicați glucagonul, enteroglucagonul secretați de celulele endocrine, intestinale, secretina, colecistokinina, gastrina, polipeptidul gastroinhibitor (GIP). Acest mecanism secretor printr-o *axă entero-insulară* (Unger) se adaugă deci acțiunii directe prin sînge a glucozei pe secreția de insulină. El are caracterul unei reacții de *anticipare*, glucoza întîlnind deja în sînge o secreție de insulină crescută.

Această relație între intestin şi insulină este şi inversă, deoarece insulina, ca şi ceilalți hormoni insulari, este preluată din capilarele pancreasului endocrin care ajung în totalitate în pancreasul exocrin şi influențează secreția diferitelor enzime pancreatice. Pe această cale pe secreția acinară acționează şi gastrina şi STS, secretate de celulele D şi alți hormoni insulari. Diabetul zaharat este astfel uneori însoțit de tulburări ale secreției de amilază.

Secreția de insulină este stimulată şi de vag, prin intermediul acetilcolinei. Efectul vagal este inhibat de atropină, blocant muscarinic. Acest efect a fost demonstrat pe animale. La normoponderali prînzul fictiv modificat (masticarea şi eliminarea alimentelor fără a fi ingerate) nu produce hiperinsulinemie (Feldman). În obezitate acest efect însă apare, deoarece probabil aceasta poate fi chiar produsă printr-o hiperactivitate insulinică a celulelor B. Rezultă totuşi că la om calea vagală de stimulare este puțin importantă.

Simpaticul inhibă secreția de insulină prin betareceptori stimulați de noradrenalină. Alfa-receptorii ar fi stimulatori. Stimulului simpato-adrenergic i se poate atribui astfel un rol modulator. Invers, se ştie că hipoglicemia postinsulinică stimulează sistemul nervos simpatic. Deşi intervenția insulinei în hiperglicemie nu este dereglată prin denervare, aceasta afectează însă cu timpul procesul de secreție a celulelor B.

GLUCAGONUL

Glucagonul este un polipeptid format din 29 reziduuri de a.a. sintetizat în celulele A ale pancreasului endocrin. Secretat în exces sau administrat are un prompt şi puternic efect *hiperglicemiant*, care este realizat prin mecanisme în general opuse celor prin care insulina este hipoglicemiantă. Stimulează *glicogenoliza*. Această acțiune este ajutată de un efect neoglicogenetic, ce susține rezerva de glicogen. Efectul glicogenolitic este asemănător cu cel exercitat de catecolamine prin intermediul beta-receptorilor. Glucagonul activează prin intermediul receptorilor adenilatciclaza. Aceasta transformă ATP-ul în AMPc, care activează o proteinkinază, care la rîndul ei fosforilează fosforilaza *b* transformînd-o în fosforilază *a*, activă. Aceasta desface

din glicogen glucozo-1-fosfat, care cu ajutorul fosfatazei este livrată circulației ca glucoză. Glucagonul acționează cu predilecție pe *hepatocit*, catecolaminele pe țesutul muscular. Eliberează astfel în circulație glucoză.

REGLAREA SECREȚIEI DE GLUCAGON

Secreția de glucagon de către celulele A ale pancreasului endocrin este stimulată de hipoglicemie. Rezultatul este o revenire a glicemiei la valori normale. Hiperglicemia o inhibă. Se realizează astfel un *feedback* negativ, în vederea menținerii glicemiei normale, complementar cu cel realizat de relația inversă a hiperglicemiei cu secreția de insulină, care este hipoglicemiantă.

Secreția de glucagon este stimulată și de aminoacizi, în special de cei glicoformatori (alanină, serină, glicocol, treonină). Aceștia acționează prin sînge, cum poate fi dedus din efectul produs de administrarea lor prin perfuzie. Ca și insulina, glucagonul este stimulat și printr-o axă entero-insulinară, prin glucoza și a.a. din intestin. Efectul de stimulare a glucagonului de către a.a. este realizat prin intermediul colecistokininei și gastrinei secretate în mucoasa intestinală, ambii hormoni ce se secretă după un prînz proteic.

Glucagonul poate fi secretat și de celulele endocrine din intestinul subțire, care secretă și enteroglucagon. Și celulele A pancreatice secretă ambele forme de glucagon.

Secreția de glucagon este *inhibată* de hiperglicemie.

În afară de hiperglicemie, secreția de glucagon este inhibată de acizii grași liberi din plasmă (AGL), de corpii cetonici, de insulină și de stimularea receptorilor alfa-adrenergici.

Secreția de glucagon este stimulată de *efortul fizic* și de stresul de natură diferită prin sistemul nervos simpatic, prin catecolamine și consecutiv prin beta-receptori. În stres în stimularea glucagonului poate interveni și secreția de glucocorticoizi (cortizol).

În efort și stres rostul hipersecreției de glucagon este de a face disponibilă o cantitate crescută de glucoză pentru țesutul muscular prin mobilizarea ei din glicogenul hepatic. Acest efect se adaugă celui exercitat de sistemul simpato-adrenergic prin noradrenalină și adrenalină, fiind sinergic, cu cel hiperglicemiant produs de h. somatotrop și cortizol. Secretat în exces în aceleași circumstanțe, glucagonul acționează mai mult pe hepatocit, adrenalina și noradrenalina mai mult pe mușchi. Notăm că efectul de stimulare a secreției de glucagon prin beta-receptori și consecutiv prin cAMP este mai mare decît cel de inhibiție exercitat prin alfa-receptori. Secreția de glucagon este stimulată și de *parasimpatic*, prin acetilcolină.

Secreția de glucagon este crescută în *inaniție*, în primele zile, rezultatul fiind o mobilizare a glucozei disponibile din organism. Ulterior sînt mobilizate în acest scop lipidele și secreția de glucagon scade.

Somatostatina și secreția de insulină și glucagon. Somatostatina (STS), un tetradecapeptid (vezi fig. 7.6), a fost descoperită ca hormon hipotalamic ce inhibă secreția de hormon somatotrop. Ulterior s-au descoperit și alte surse

din glicogen glucozo-1-fosfat, care cu ajutorul fosfatazei este livrată circulației ca glucoză. Glucagonul acționează cu predilecție pe *hepatocit*, catecolaminele pe țesutul muscular. Eliberează astfel în circulație glucoză.

REGLAREA SECREȚIEI DE GLUCAGON

Secreția de glucagon de către celulele A ale pancreasului endocrin este stimulată de hipoglicemie. Rezultatul este o revenire a glicemiei la valori normale. Hiperglicemia o inhibă. Se realizează astfel un *feedback* negativ, în vederea menținerii glicemiei normale, complementar cu cel realizat de relația inversă a hiperglicemiei cu secreția de insulină, care este hipoglicemiantă.

Secreția de glucagon este stimulată și de aminoacizi, în special de cei glicoformatori (alanină, serină, glicocol, treonină). Aceștia acționează prin sînge, cum poate fi dedus din efectul produs de administrarea lor prin perfuzie. Ca și insulina, glucagonul este stimulat și printr-o axă entero-insulinară, prin glucoza și a.a. din intestin. Efectul de stimulare a glucagonului de către a.a. este realizat prin intermediul colecistokininei și gastrinei secretate în mucoasa intestinală, ambii hormoni ce se secretă după un prînz proteic.

Glucagonul poate fi secretat și de celulele endocrine din intestinul subțire, care secretă și enteroglucagon. Și celulele A pancreatice secretă ambele forme de glucagon.

Secreția de glucagon este *inhibată* de hiperglicemie.

În afară de hiperglicemie, secreția de glucagon este inhibată de acizii grași liberi din plasmă (AGL), de corpii cetonici, de insulină și de stimularea receptorilor alfa-adrenergici.

Secreția de glucagon este stimulată de *efortul fizic* și de stresul de natură diferită prin sistemul nervos simpatic, prin catecolamine și consecutiv prin beta-receptori. În stres în stimularea glucagonului poate interveni și secreția de glucocorticoizi (cortizol).

În efort și stres rostul hipersecreției de glucagon este de a face disponibilă o cantitate crescută de glucoză pentru țesutul muscular prin mobilizarea ei din glicogenul hepatic. Acest efect se adaugă celui exercitat de sistemul simpato-adrenergic prin noradrenalină și adrenalină, fiind sinergic, cu cel hiperglicemiant produs de h. somatotrop și cortizol. Secretat în exces în aceleași circumstanțe, glucagonul acționează mai mult pe hepatocit, adrenalina și noradrenalina mai mult pe mușchi. Notăm că efectul de stimulare a secreției de glucagon prin beta-receptori și consecutiv prin cAMP este mai mare decît cel de inhibiție exercitat prin alfa-receptori. Secreția de glucagon este stimulată și de *parasimpatic*, prin acetilcolină.

Secreția de glucagon este crescută în *inaniție*, în primele zile, rezultatul fiind o mobilizare a glucozei disponibile din organism. Ulterior sînt mobilizate în acest scop lipidele și secreția de glucagon scade.

Somatostatina și secreția de insulină și glucagon. Somatostatina (STS), un tetradecapeptid (vezi fig. 7.6), a fost descoperită ca hormon hipotalamic ce inhibă secreția de hormon somatotrop. Ulterior s-au descoperit și alte surse

şi roluri. În general efectul STS este inhibitor pe toate funcţiile pe care le influenţează.

STS este secretată şi de pancreasul endocrin, de celulele D (celule asemănătoare ce secretă STS denumite din această cauză tot D, există şi în antrul piloric şi în duoden). Celulele D sînt situate în vecinătatea celor A şi B. Celulele D din pancreasul endocrin secretă şi gastrină. Somatostatina inhibă secreţia de insulină din celulele B cît şi concomitent şi pe cea de glucagon din celulele A. Acţionează prin vecinătate, deci ca hormon paracrin, prin contingenţe celulare. Între cele trei tipuri de celule s-au descris şi membrane care permit un schimb liber de ioni (Orci şi Perrelet, 1980). Datorită acţiunii ei sincrone pe secreţia celor doi hormoni, pe cea de insulină şi de glucagon le ponderează secreţia. Prin această acţiune integratoare STS apare la acest nivel în calitate de cibernină (Guillemin), care îi subliniază rolul mai complex. Este astfel un modulator al metabolismului glucidic. S-au semnalat şi tumori ale celulelor ce îl secretă. Secreţia STS este stimulată de factori care cresc şi secreţia de insulină : hipoglicemie, unii aminoacizi (arg., leu.). Din pancreas, ca şi din intestin, STS poate ajunge şi în circulaţia generală, acţionînd prin diferite efecte ca un hormon sistemic. Somatostatina poate fi prezentă în pancreas, ca şi în stomac, şi în calitate de mediator neuronal, în primul rînd vagal, cu acelaşi efect inhibitor.

Polipeptidul pancreatic (PP). Este secretat de celule pancreatice ce au fost identificate imunohistochimic. Celulele secretoare de PP se află şi în alte ţesuturi, ca tractul digestiv. Şi secreţia lui este inhibată de STS. I s-au descris diferite relaţii cu funcţiile digestive. Rolul lui la om în metabolismul glucidic şi intermediar în general nu este precizat. Nu afectează glicemia. La unele specii inhibă sinteza glicogenului.

GONADELE

Gonadele sînt glande sexuale masculine (testiculii) şi feminine (ovarele). Importanţa gonadelor este cunoscută de multă vreme. Castrarea animalelor în scopuri economice este aplicată din vechime. A fost de mult practicată şi la oameni. Castrarea este urmată de estomparea caracterelor sexuale secundare, care constau din particularităţile somatice de sex, ca, de exemplu, dispoziţia grăsimii, distribuţia părului, dezvoltarea musculaturii şi a scheletului, dezvoltarea organelor de reproducere (fig. 7.49), voce diferenţiată şi un comportament (libidou) specific faţă de sexul opus.



Fig. 7.49 — Distribuţia părului la tîmple după sex (din Ruch şi Fulton).

TESTICULII

Testiculii au două funcții importante: formarea spermei — *spermatogeneza* — și secreția hormonului sexual masculin, *testosteronul*.

SPERMATOGENEZA

Spermatozoizii se formează în testiculi, în *tubii seminiferi*, pornind de la *spermatogonii*, celule situate de-a lungul epiteliului tubular. Aceștia se transformă succesiv în celule mai mari, spermatocite. Ele conțin 92 cromatide. Spermatocitele suferă diviziuni meiotice, rezultînd cîte patru celule denumite spermatide, ce conțin fiecare numărul haploid de 23 cromozomi. Ele se transformă în decurs de cca 74 zile în *spermatozoizi*. Jumătate din spermatozoizi sînt masculini, conținînd cromozom Y, jumătate feminini, cu cromozom X. Sexul urmașului depinde de sexul spermatozoidului care fertilizează ovulul. Tubii seminiferi conțin și celule fixe *Sertoli*, cu rol de a alimenta spermatozoizii (fig. 7.50) și de a secreta lichidul seminal. Celulele Sertoli secretă și un hormon, *inhibina*, o cantitate mică de estrogeni, lichid seminal și hialuronidază. Prin contactul cu ele spermatidele se transformă în spermatozoizi, datorită substanțelor nutritive, hormonilor și poate enzimelor pe care le conțin. Spermatozoizii sînt depozitați în *epididim*, rezultat din confluența tubilor uriniferi, unde se și maturează, cîștigîndu-și motilitate.

Spermatozoizii se deplasează din epididim prin canalul deferent (vas deferens) în vezicula seminală (fig. 7.51), care secretă fructoză și prostaglandine. Din vezicula seminală spermatozoizii sînt eliminați împreună cu produșii de secreție în timpul actului sexual în ductul ejaculator și apoi prin ejaculare, prin uretră, cu care ductul ejaculator se unește în dreptul prostatei.

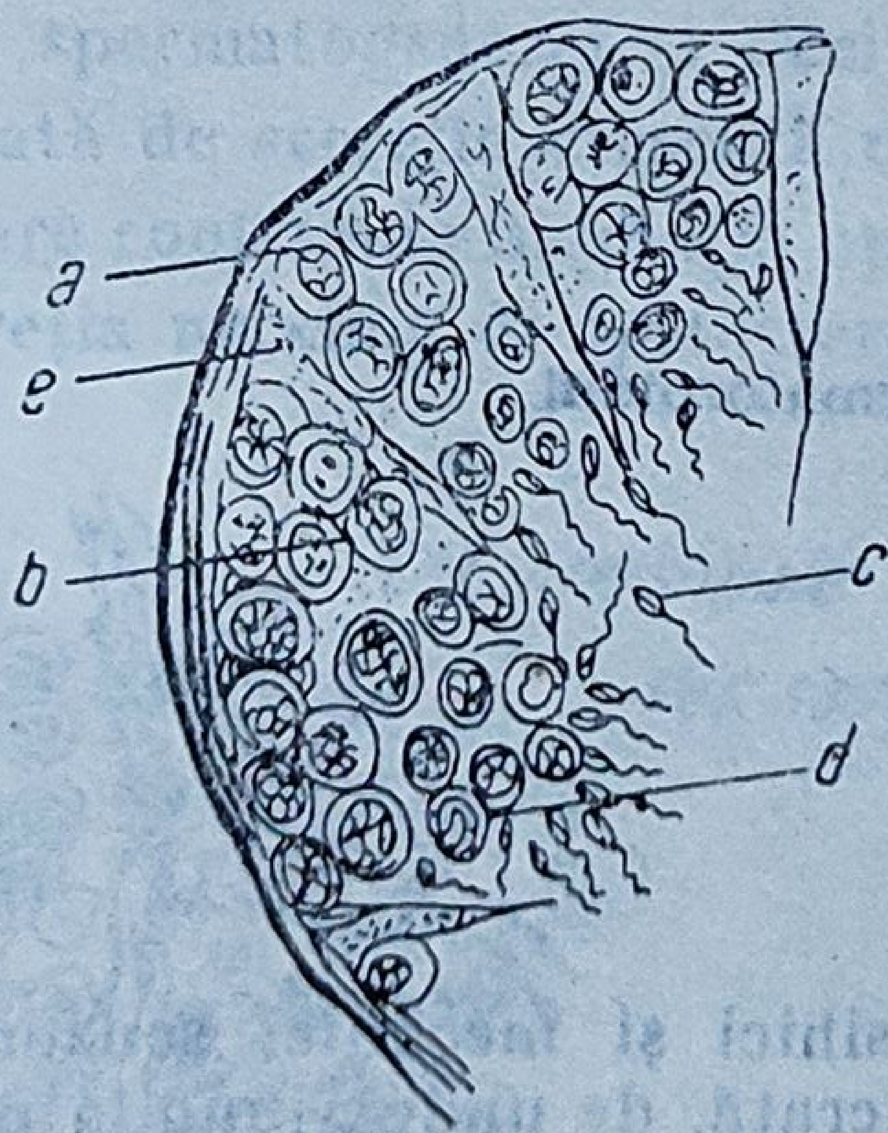


Fig. 7.50 — Spermatogeneza (după Best și Taylor): a — spermatogonii; b — spermatocitii primari; c — spermatozoizi; d — spermatide; e — celule Sertoli.

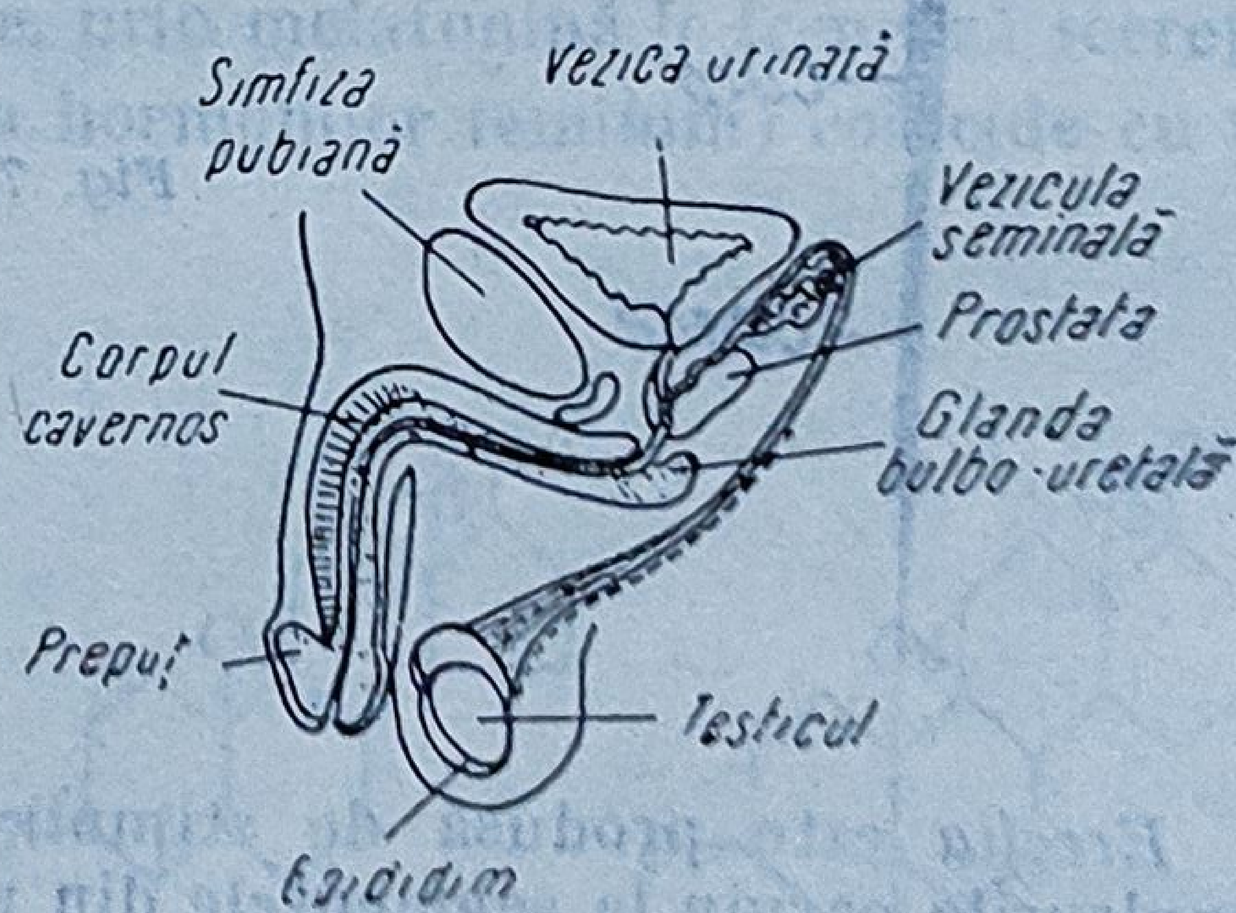


Fig. 7.51 — Aparatul genital masculin (Starling și Evans).

Secreția prostatei crește în timpul raportului sexual. Densitatea acestei secreții este de 1 022. Conține colesterol, fosfolipide, fosfataza acidă, fibrinolizina, săruri de sodiu și potasiu, clor și fosfor.

În uretră se mai secretă de către glandele Cowper, spermatozoizii împreună cu toți acești compuși formează *sperma*. Cu fiecare ejaculare se elimină o cantitate de 2—4 ml spermă care conține cca 100 000 000 de spermatozoizi pe un ml.

Spermatogeneza este inhibată de razele X și de emanații radioactive, de alcoolism, de avitaminoze E sau B, ca și de creșterea temperaturii testiculului. În *criptorhidism* spermatogeneza este inhibată datorită temperaturii crescute a testiculilor. La menținerea temperaturii scăzute a testiculilor contribuie probabil un mecanism de răcire în contracurent datorită vecinătății dintre arterele cu sînge cald, cu venele, cu sînge cu temperatură mai scăzută.

Spermatogeneza este stimulată într-o fază inițială de testosteron. Maturarea spermatidului are loc probabil prin intervenția FSH (hormon foliculostimulant).

La sexul feminin FSH are rolul de a produce dezvoltarea foliculilor și sintetizarea estrogenilor.

Spermatozoidul este compus din cap, gît și coadă (fig. 7.52). Capul conține materialul nuclear genetic (ADN) ce fertilizează ovulul. Capul are în porțiunea anterioară un acrosom, o excrescență care conține hialuronidază și o protează ce facilitează avansarea spermatozoidului în căile genitale feminine și pînă la urmă în ovul. Coada prezintă mișcări șerpuitoare care asigură deplasarea spermatozoidului, cu 3 mm/min. (aprox. 20 cm/oră). Hialuronidaza, secretată de celulele *Sertoli* și conținută și în acrosomul spermatozoidului, lichefiază mucina din colul uterin, favorizîndu-i penetrația.

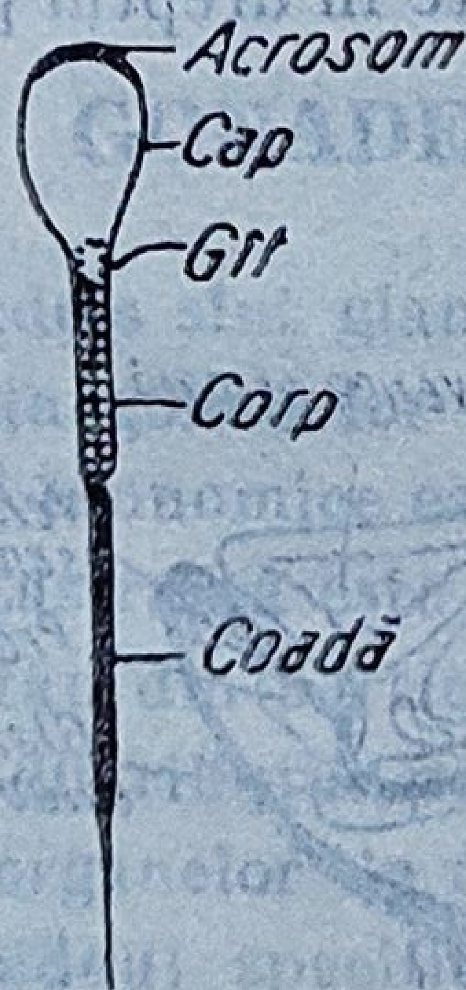


Fig. 7.52 — Spermatozoidul.

Erecția este produsă de stimuli erotici psihici și mecanici senzoriali. Impulsurile parvin la segmentele din măduva sacrată, de unde ajung la penis prin nervii splanhnici pelvici (n. erigens), care stimulează mușchii ce comprimă venele. Arterele sînt dilatate și penisul devine turgescent.

Ejacularea. În timpul orgasmului sperma ajunge prin emisie din vezicula seminală în uretră de unde este propulsată. Ejacularea este produsă de stimularea receptorilor tactili ai glandului, de unde impulsurile sînt transmise

centrilor medulari din segmentele lombare inferioare şi sacrate superioare prin rădăcinile motorii sacrate 1—3 prin nervul ruşinos (pudendal) intern. Rezultatul este contracţia musculaturii netede din *vas deferens* şi a veziculelor seminale pe calea nervilor hipogastrici.

TESTOSTERONUL

Testosteronul, hormonul sexual masculin, este sintetizat în celulele interstiţiale Leydig (fig. 7.53) din colesterolul transformat în pregnenolonă şi mai departe pe calea 17-hidroxipregnenolonei, a dihidroepiandrosteronului şi a androstendionului, sau, ca o cale secundară, prin progesteronă, 17-hidroxiprogesteronă şi androstendion. Din androstendion rezultă testosteron (fig. 7.54). Testosteronul este metabolizat la nivelul ficatului transformîndu-se în androsteron şi epiandrosteron, cu acţiune mult mai slabă şi în 17-cetosteroizi. 1/3 din 17-cetosteroizii eliminaţi prin urină rezultă din testosteron, restul din glucocorticoizi.

Şi urina femeilor conţine metaboliţi de hormoni androgeni, care provin din ovare şi din dehidroandrostendionul din corticosuprarenală. Pe de altă parte, urina bărbătească conţine şi estrogeni, secretaţi de celulele Sertoli şi de celulele Leydig ca produşi metabolici ce provin din androsteron şi testosteron.

Testosteronul determină caracterele sexuale primare ce constau în prezenţa organului sexual masculin, a prostatei, a veziculelor seminale, testiculilor, tubilor seminiferi şi caracterele sexuale secundare ce apar la pubertate, datorită creşterii secreţiei de testosteron. Acestea sînt configuraţia specifică a corpului, prin efectul anabolizant ce produce dezvoltarea musculaturii şi a scheletului, distribuţia pilozităţii (pilozitate în triunghi cu vîrf în sus în zona pubiană, chelie temporală, rarefierea părului de pe scalp, pilozitate pe membre şi trunchi), schimbarea vocii, apariţia libidoului pentru sexul opus, ca şi dezvoltarea la stadiu funcţional a veziculelor seminale, prostatei, apariţia spermatogenezei şi deci a capacităţii de reproducere. Pubertatea este iniţiată de secreţia crescută de hormoni gonadotropi hipofizari (FSH şi LH) la care contribuie involuţia epifizei, care, prin melatonină le frenează secreţia. Secreţia maximă de testosteron (ca şi a hormonilor feminini) coincide cu pe-

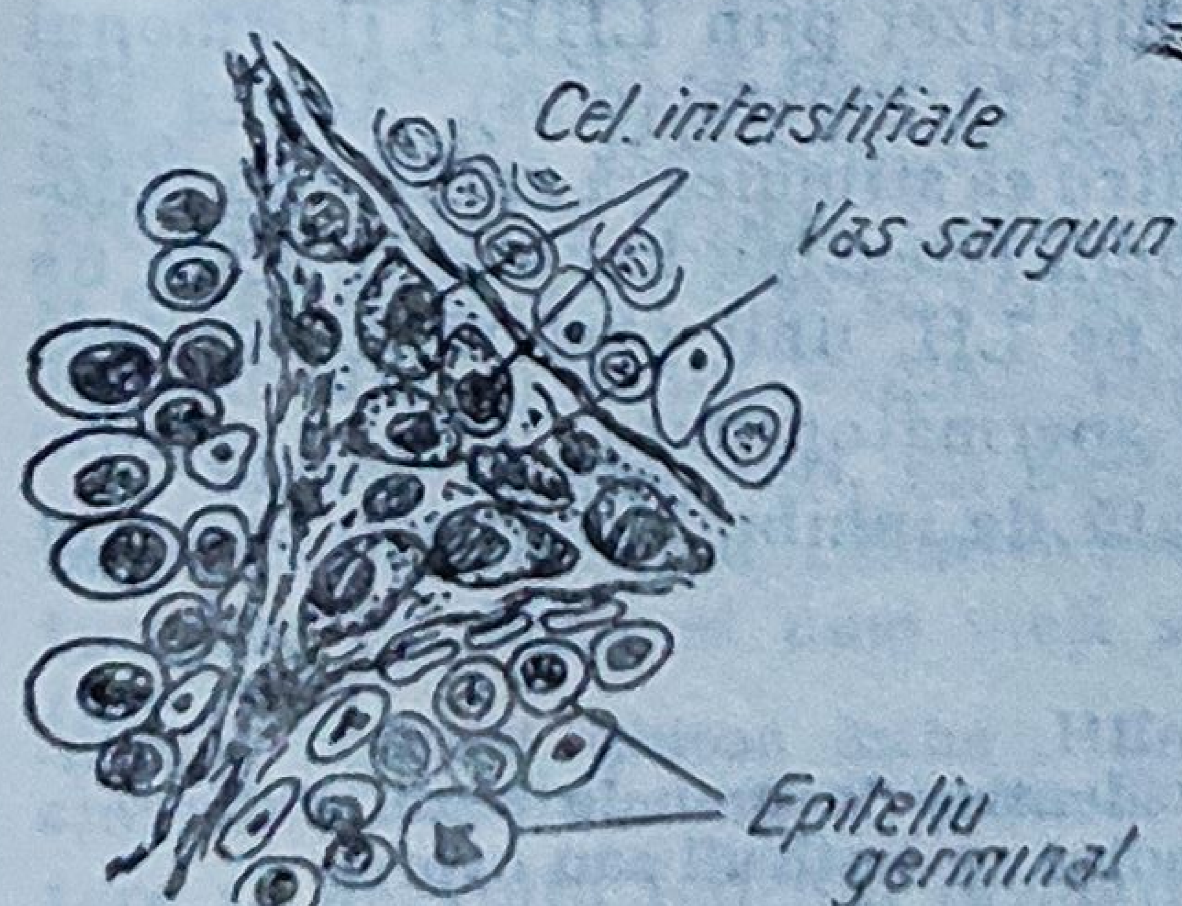


Fig. 7.53 — Celulele interstiţiale.

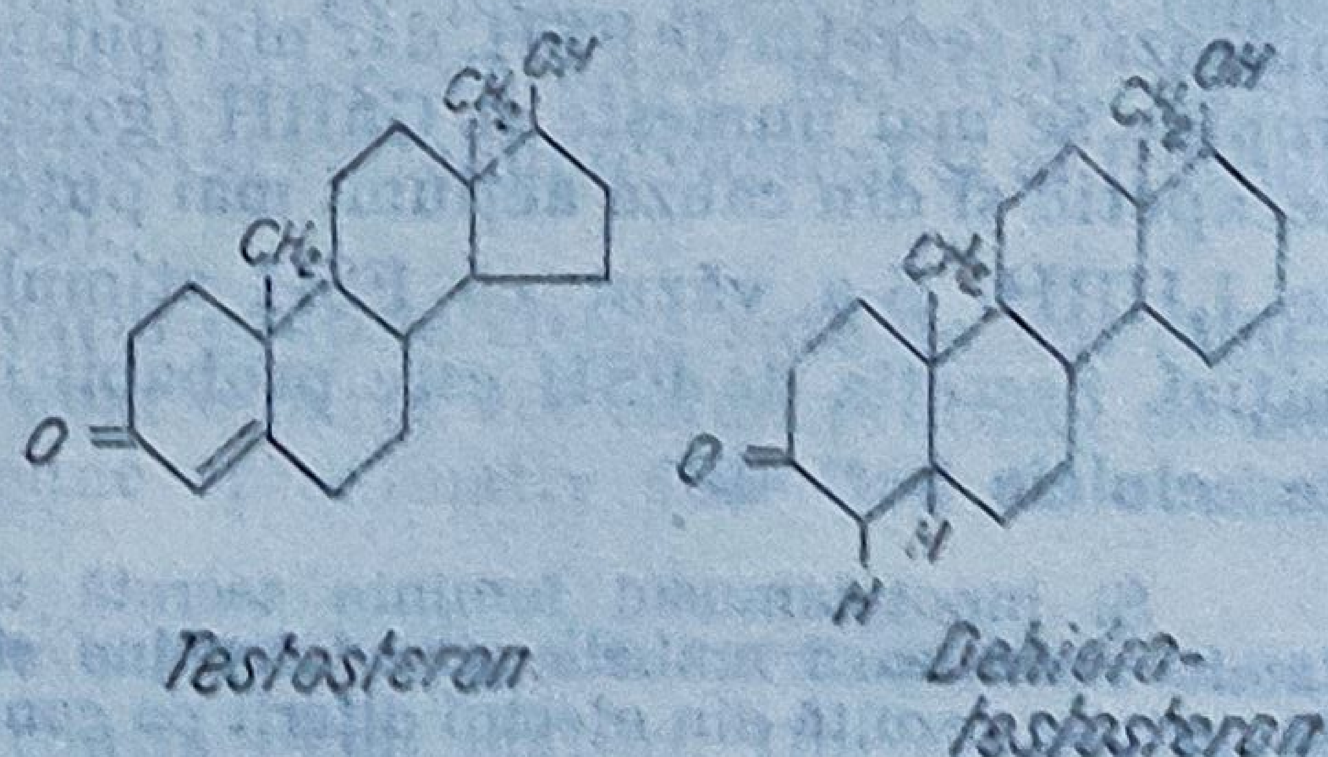


Fig. 7.54 — Structura chimică a testosteronului.

centrilor medulari din segmentele lombare inferioare și sacrate superioare prin rădăcinile motorii sacrate 1—3 prin nervul rușinos (pudendal) intern. Rezultatul este contracția musculaturii netede din *vas deferens* și a veziculelor seminale pe calea nervilor hipogastrici.

TESTOSTERONUL

Testosteronul, hormonul sexual masculin, este sintetizat în celulele interstițiale Leydig (fig. 7.53) din colesterolul transformat în pregnenolonă și mai departe pe calea 17-hidroxipregnenolonei, a dihidroepiandrosteronului și a androstendionului, sau, ca o cale secundară, prin progesteronă, 17-hidroxiprogesteronă și androstendion. Din androstendion rezultă testosteron (fig. 7.54). Testosteronul este metabolizat la nivelul ficatului transformîndu-se în androsteron și epiandrosteron, cu acțiune mult mai slabă și în 17-cetosteroizi. 1/3 din 17-cetosteroizii eliminați prin urină rezultă din testosteron, restul din glucocorticoizi.

Și urina femeilor conține metaboliți de hormoni androgeni, care provin din ovare și din dehidroandrostendionul din corticosuprarenală. Pe de altă parte, urina bărbătească conține și estrogeni, secretați de celulele Sertoli și de celulele Leydig ca produși metabolici ce provin din androsteron și testosteron.

Testosteronul determină caracterele sexuale primare ce constau în prezența organului sexual masculin, a prostatei, a veziculelor seminale, testiculilor, tubilor seminiferi și caracterele sexuale secundare ce apar la pubertate, datorită creșterii secreției de testosteron. Acestea sînt configurația specifică a corpului, prin efectul anabolizant ce produce dezvoltarea musculaturii și a scheletului, distribuția pilozității (pilozitate în triunghi cu vîrf în sus în zona pubiană, chelie temporală, rarefierea părului de pe scalp, pilozitate pe membre și trunchi), schimbarea vocii, apariția libidoului pentru sexul opus, ca și dezvoltarea la stadiu funcțional a veziculelor seminale, prostatei, apariția spermatogenezei și deci a capacității de reproducere. Pubertatea este inițiată de secreția crescută de hormoni gonadotropi hipofizari (FSH și LH) la care contribuie involuția epifizei, care, prin melatonină le frenează secreția. Secreția maximă de testosteron (ca și a hormonilor feminini) coincide cu pe-

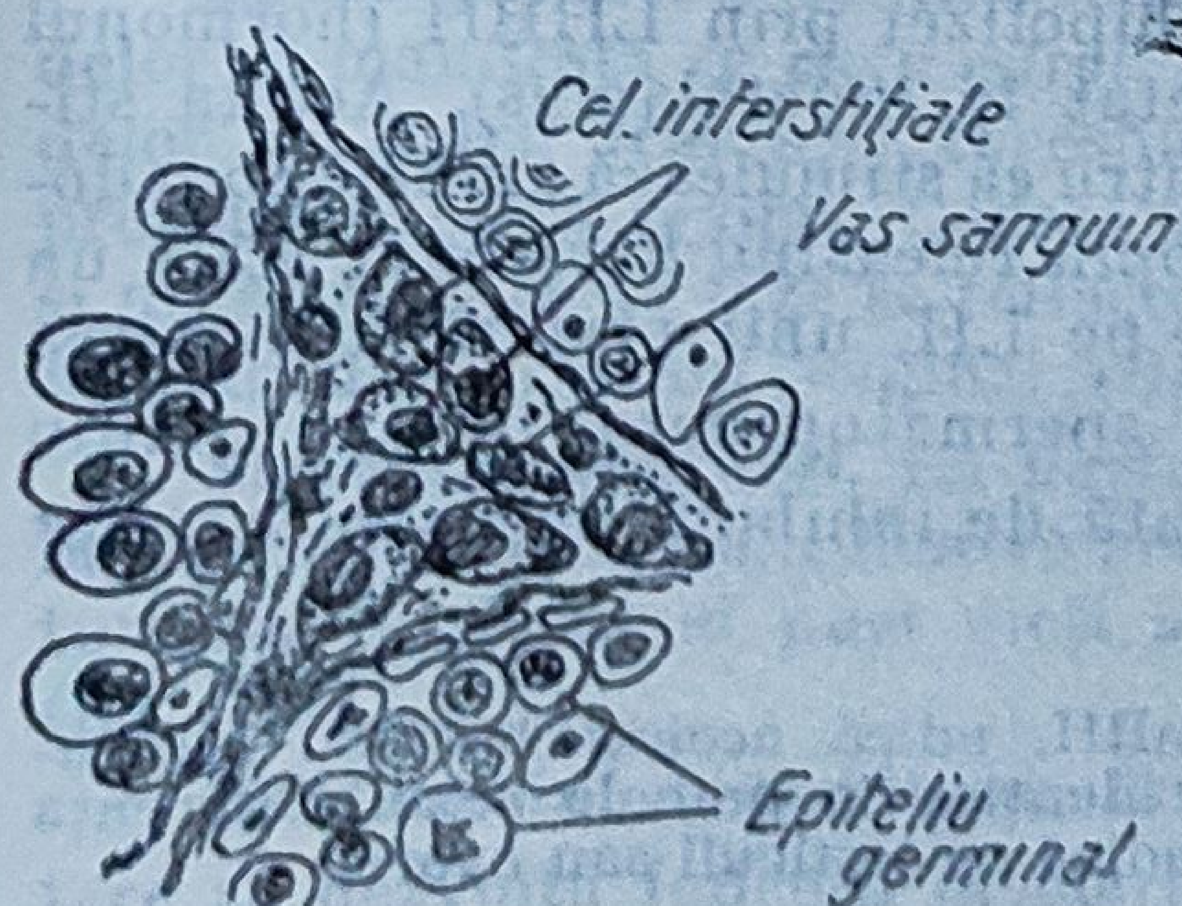


Fig. 7.53 — Celulele interstițiale.

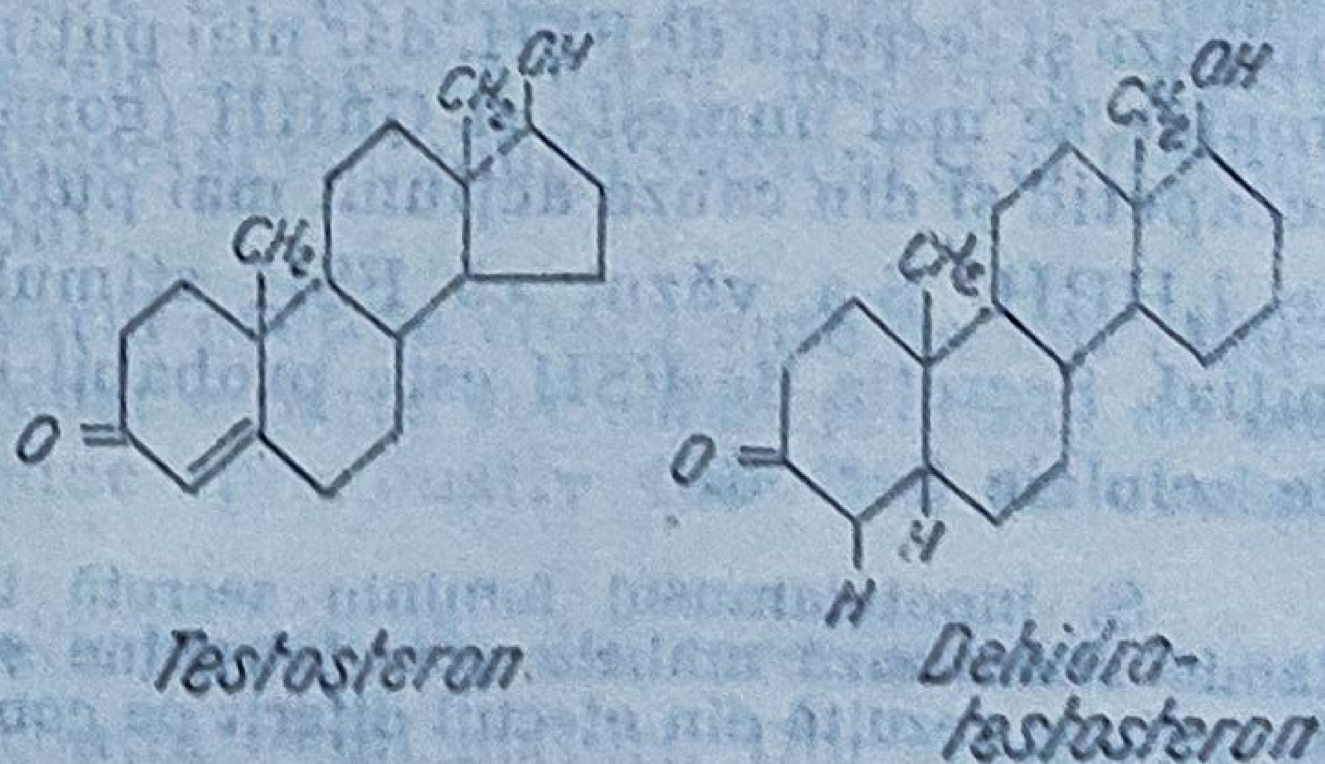


Fig. 7.54 — Structura chimică a testosteronului.

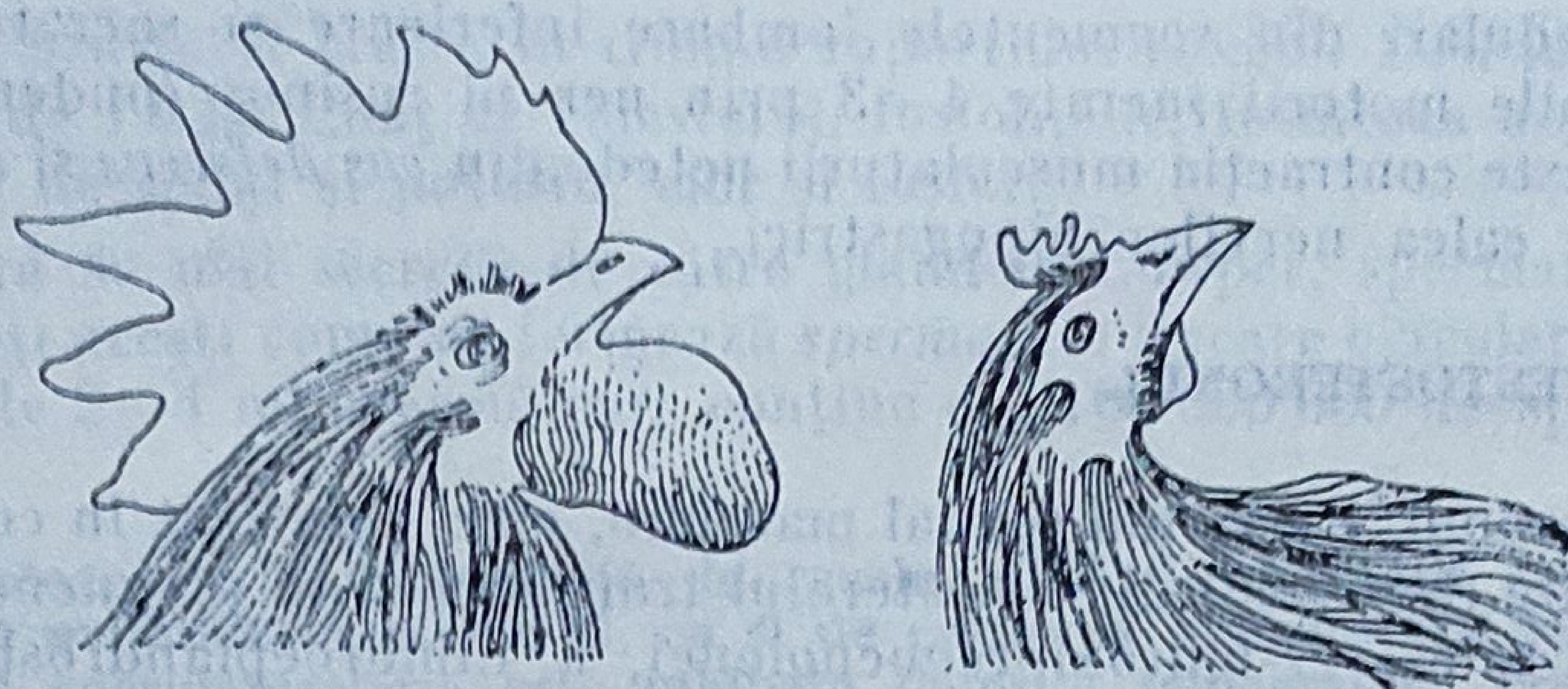


Fig. 7.55 — Efectul hormonului testicular asupra crestei de clapon (Callow şi Parkes) ; stînga — după tratament.

rioada de creştere maximă a organismului, produsă şi de secreţia la apogeu de somatotropină (hormonul somatotrop).

Pe unele ţesuturi testosteronul acţionează ca atare, pe altele îşi exercită acţiunea specifică după transformarea la nivelul ţesutului în *dihidrotestosteron*, o formă activă ce rezultă din acţiunea unei NADPH-5-alfa-reductaze (vezi fig. 7.54).

Iniţial hormonul testicular a fost măsurat biologic, după proprietatea de a provoca creşterea crestei de clapon (fig. 7.55), o unitate fiind definită prin cantitatea capabilă să determine la cel puţin 50% din claponi din rasa Leghorn o creştere cu 5 mm în lungime şi înălţime. Astăzi sînt folosite metode de dozare RIA.

REGLAREA SECREŢIEI DE TESTOSTERON ŞI A SPERMATOGENEZEI

Secreţia de testosteron este stimulată de hormonul luteinizant (LH) care de aceea se mai numeşte şi hormon stimulator al celulelor interstiţiale (ICSH = interstiţial cell stimulating hormone). La rîndul ei, secreţia de testosteron inhibă formarea de ICSH printr-un *feedback* negativ. Scăderea concentraţiei de testosteron în sînge produce o hipersecreţie de ICSH, cum rezultă şi din hiperplazia celulelor bazofile din adenohipofiză după castrare. Acest mecanism autoreglator menţine secreţia constantă de testosteron. Secreţia de ICSH este stimulată de excitaţii nervoase centralizate la nivelul hipotalamusului anterior şi transmite apoi hipofizei prin LHRH (hormonul de eliberare al hormonului luteinizant secretat în hipotalamus). Acesta stimulează şi secreţia de FSH, dar mai puţin. Pentru că stimulează ambele gonadotropine se mai numeşte şi GnRH (gonadotropin releasing hormone). Este un decapetid şi din cauza acţiunii mai puternice pe LH, unii preferă denumirea de LHRH. S-a văzut că FSH stimulează spermatogeneza într-un stadiu iniţial. Secreţia de FSH este probabil inhibată de inhibină, hormon secretat de celulele Sertoli.

Şi hipotalamusul feminin secretă tot GnRH, adică acelaşi hormon hipotalamic stimulează ambele gonadotropine şi ele identice la ambele sexe. Diferenţa în acţiune rezultă din efectul diferit pe gonade, adică pe testiculi sau ovare.

● GnRH este sintetizat de celulele neurosecretorii hipotalamice ce par a fi localizate în aria preoptică şi nucleul arcuat, de unde produsul de secreţie

se deplasează pe prelungirile axonale, prin tractul tuberoinfundibular spre eminența mediană, unde este realizată concentrația cea mai mare.

GnRH se găsește și în alte zone encefalice cu alte funcțiuni și influențează poate, cum s-a afirmat, și comportamentul sexual.

GnRH este stimulat prin aferențele endogene, prin receptori din sfera sexuală, sau exogenă (văz, auz, miros, ultimul avînd un rol special în stimularea sau inhibarea reacțiilor sexuale). Căile aferente parvin la hipotalamus unde excitația (pozitivă sau negativă) este transmisă la celulele neurosecretorii prin diferiți neuromediatori.

Castrarea. Rolul testosteronului rezultă din efectele castrării (ablației testiculare). Acestea sînt diferite în funcție de practicarea ei în faza pre- sau postpuberală. Castrarea prepuberală împiedică dezvoltarea caracterelor sexuale secundare (a bărbii, a părului din regiunea pubiană și axilară, voce subțire, a libidoului ș.a.) modificări metabolice cu repercusiuni asupra dezvoltării musculaturii, țesutului adipos și a scheletului. Provoacă depunerea grăsimii în regiunea șoldurilor, a feselor și la nivelul mamelelor. Crește eliminarea de azot urinar ca efect al dezvoltării insuficiente a musculaturii țesuturilor în special. Osificarea cartilajelor este întîrziată.

Castrarea la *adulți* produce modificări mai puțin importante. Penisul nu se atrofiază, dar are loc involuția prostatei și a veziculelor seminale. Vocea își păstrează caracterul masculin și barba se menține. Libidoul suferă. Procesul de inhibiție corticală este deficitar, ceea ce provoacă modificări ale activității nervoase superioare (Petrova). Se produc și tulburări de natură organo-vegetativă.

OVARELE

Ovarele sînt gonadele de care depinde activitatea sexuală a organismului feminin. Activitatea lor este caracterizată prin existența a trei cicluri : ciclul *vital*, constînd din faza prepuberală, de maturitate și de menopauză, ciclul *menstrual* sau estral mai scurt, la subprimate, care se repetă cu fiecare ovulație în decursul maturității sexuale, și ciclul *de sarcină*, care durează la om aproximativ de 10 ori mai mult decît cel menstrual.

La subprimate evoluția ciclică a fenomenelor legate de activitatea gonadelor se manifestă ca *ciclu estral*. Acesta se caracterizează prin apariția perioadelor de estru (călduri) corespunzătoare cu ovulația, fază în care femela prezintă interes sexual. Constă din fazele succesive estru, metestru, diestru și proestru. Aceste faze se reflectă în aspectul epiteliului vaginal și al frotiului celular din lumenul vaginal (fig. 7.56).

Structura ovarului. La naștere ovarul conține cîteva sute de mii (400—500 de mii) de foliculi. Dintre aceștia doar o parte vor suferi procesul de maturație. În decursul unei vieți se produc aproximativ 400—500 de ovulații (fig. 7.57).

Ovarele sînt acoperite de un *epiteliu germinativ*, din care înainte de naștere se dezvoltă foliculii primari, ce conțin ovuli maturi. Din aceștia la începutul unui ciclu unii se dezvoltă, în jurul lor apărînd un antrum și apoi unul singur evoluează.

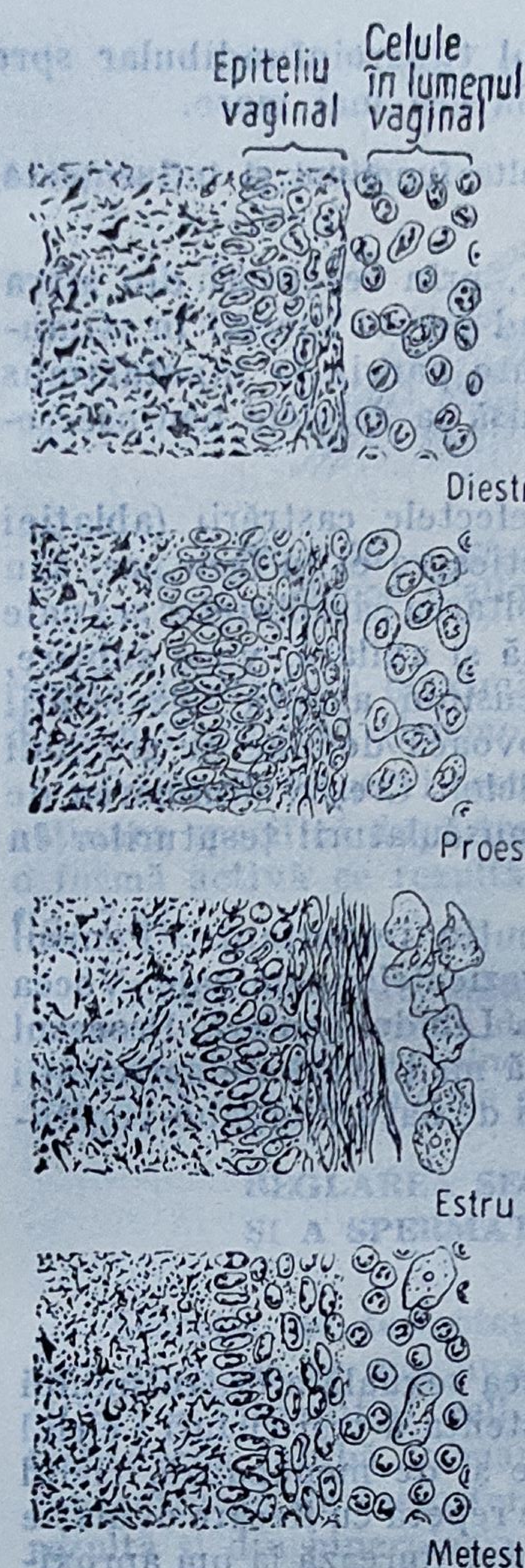


Fig. 7.56 — Epiteliul şi frotiul vaginal de şobolancă (Ganong).

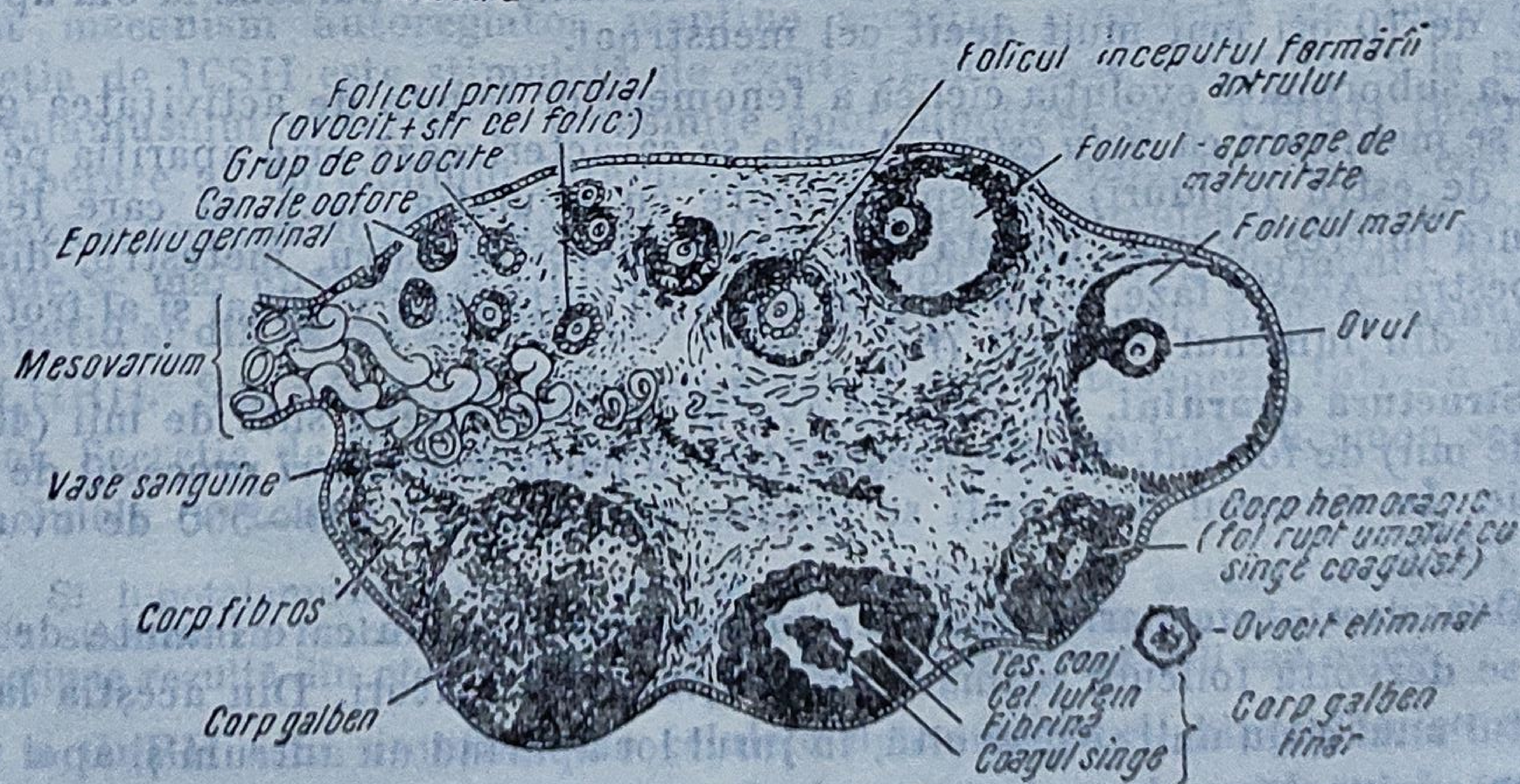


Fig. 7.57 — Structura ovarului.

HORMONII SEXUALI FEMININI

În foliculii maturi şi în corpul galben iau naştere hormoni diferiţi. În prima parte a ciclului menstrual, în faza preovulatoare (proliferativă), înainte de ovulaţie, foliculul matur conţine hormoni estrogeni. După ovulaţie în faza progestaţională a ciclului, corpul galben secretă progesteronă şi estrogeni. Ultimii provin din celule ale tecii interne.

Estrogenii poartă denumirea generică de foliculină. Hormonii estrogeni sînt : estradiolul, estrona şi estriolul (fig. 7.58). Ultimul este un produs de eliminare cu activitate slabă. Estradiolul este de o sută de ori mai activ decît estriolul. Estrona are o activitate intermediară. Toţi au la bază structura steranului, la care se adaugă gruparea alcool, într-o poziţie caracteristică pentru fiecare. Provin, ca şi corticoizii şi testosteronul, din pregnenolonă şi progesteronă (vezi fig. 7.41).

Progesterona şi în special estrogenii se secretă, în cantitate mică însă, şi în corticosuprarenală, în testiculi, ca şi în cursul sarcinii, în placentă.

Estrogenii au fost la început dozaţi biologic, prin administrare la şoareci castraţi, precizîndu-se cantitatea minimă necesară pentru a provoca în 48—56 ore cheratinizarea epiteliului vaginal. S-a definit astfel unitatea şoarece, care corespunde cu 0,1 g estronă, egală cu unitatea internaţională (UI).

Estrogenii se dozează azi prin metode chimice, fizico-chimice (cromatografie) şi prin radioimunodozare (RIA).

Estrogenii se secretă în cantitate mai mare în prima parte a ciclului menstrual, în faza preovulatoare, avînd un vîrf secretor cu o zi înainte de ovulaţie. Prezintă şi un al doilea vîrf de secreţie în faza progestaţională, cînd are loc şi o hipersecreţie de progesteronă (fig. 7.59). În faza progestaţională progesterona este secretată de ţesutul luteal.

Modificările de la nivelul foliculului sînt oglindite în endometrul uterin (fig. 7.60) şi în aspectul frotiului vaginal (Stockart şi Papanicolau, 1917), la om mai slab însă decît la şobolan.

CICLUL MENSTRUAL

Ciclul menstrual este perioada cuprinsă între începutul unei sîngerări uterine şi sîngerarea următoare. Ciclul menstrual are o durată medie de 28 zile, cu limite fiziologice între 20 şi 35 zile. Această variabilitate este în legătură cu excitanţii mediului înconjurător, cu factori ecologo-sociali, ca şi cu factori endogeni. Se notează convenţional din prima zi a fazei menstruale.

Faza menstruală a ciclului durează aproximativ 5 zile. În acest interval mucoasa uterină sîngerează, eliminîndu-se prin fluxul menstrual o cantitate de 35—200 ml sînge, care nu coagulează, datorită prezenţei unor factori anticoagulanţi. După menstruaţie urmează faza preovulatoare (proliferativă, foliculară) de durată de 7—10 zile (aproximativ zilele 6—13 ale ciclului) şi apoi cea progestaţională (secretorie, luteală) (ce durează 14 zile, zilele 15—28 ale ciclului), după care începe un nou ciclu menstrual. Ovulaţia are loc în ziua a 14-a a ciclului.

În perioada menstruaţiei la nivelul stratului funcţional al endometrului uterin (mucoasei uterine) se produce, datorită încetării secreţiei de progeste-

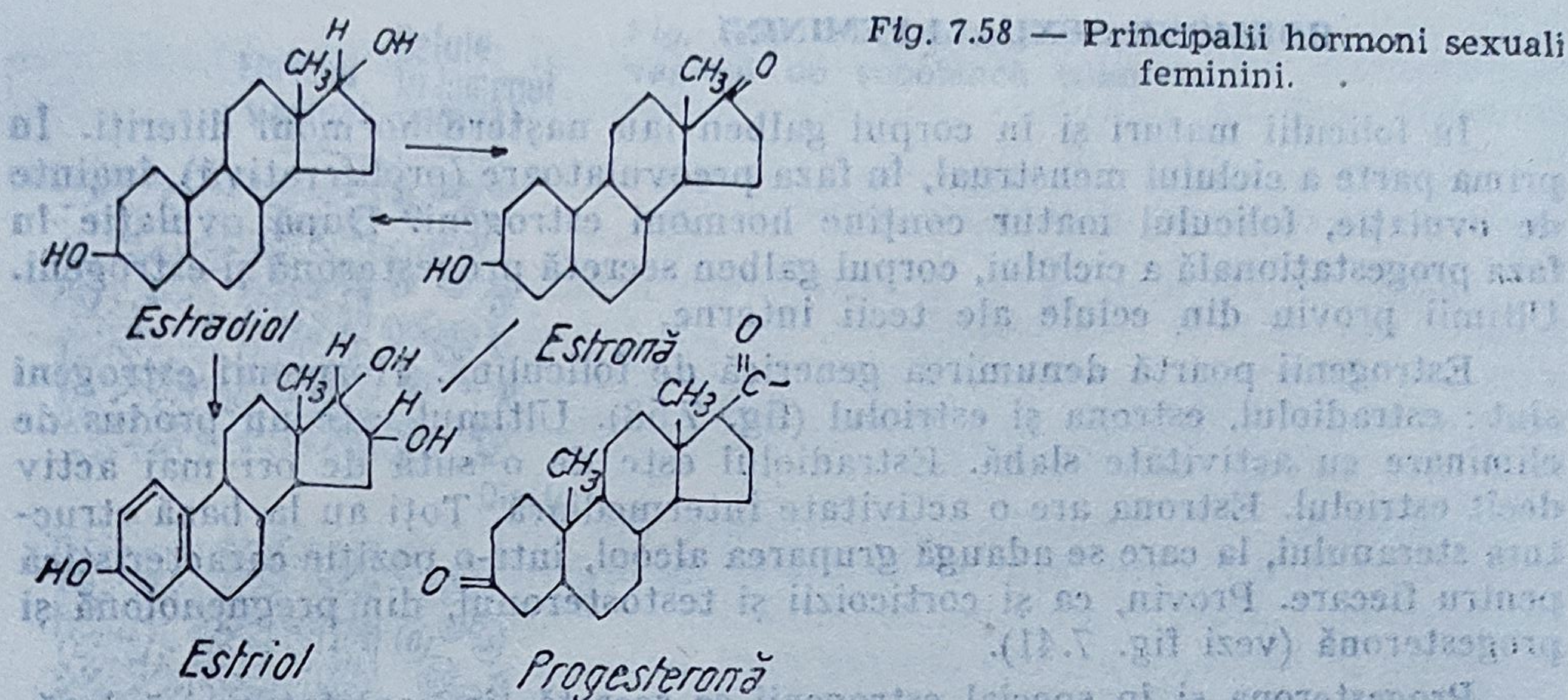


Fig. 7.58 — Principalii hormoni sexuali feminini.

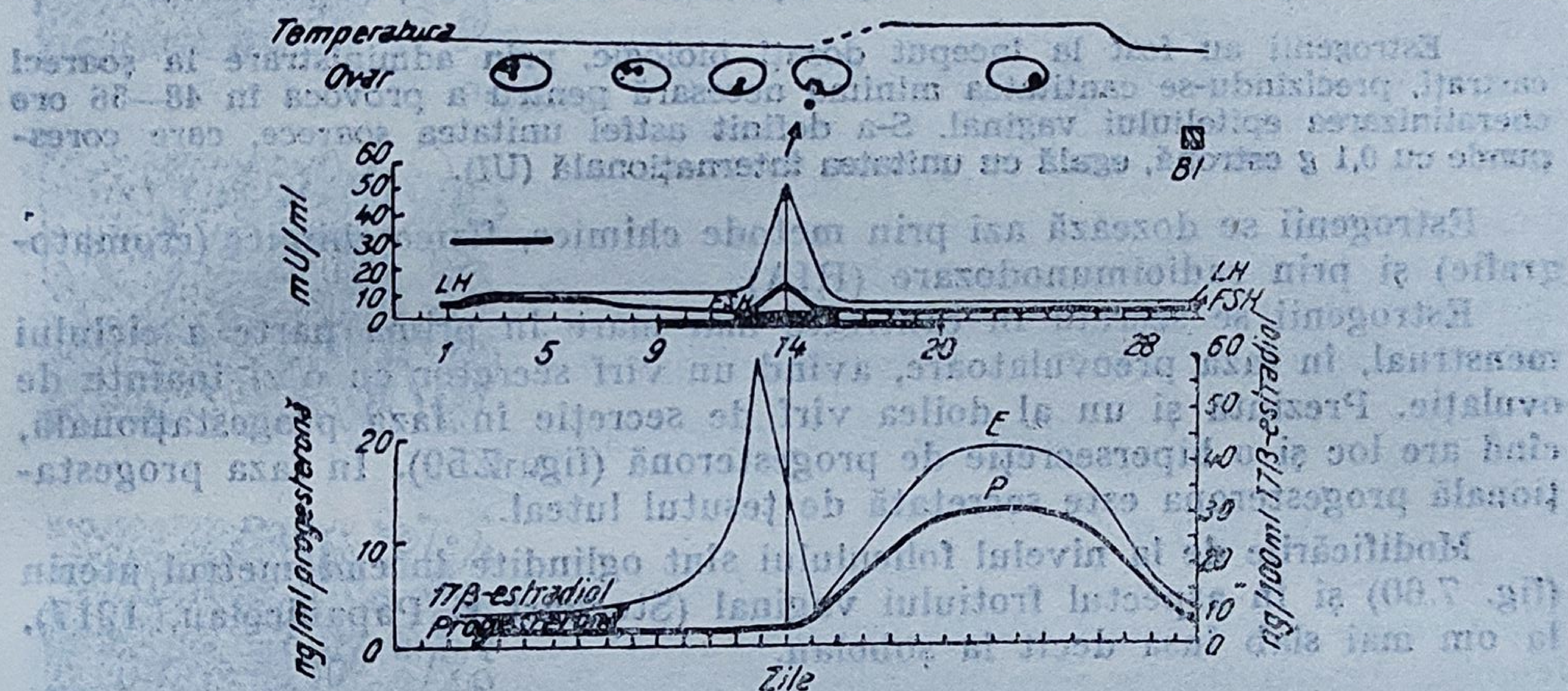


Fig. 7.59 — Ciclul menstrual. Evoluția secreției de hormoni gonadotropi (FSH și LH) și a celor ovarieni (estradiol și progesteron) în decursul unui ciclu menstrual normal de 28 de zile. Linia groasă în dreptul zilelor 1—5 → perioadă de menstruație. Linia de sus: temperatura bazală crește după ovulație datorită secreției mărite de progesteronă.

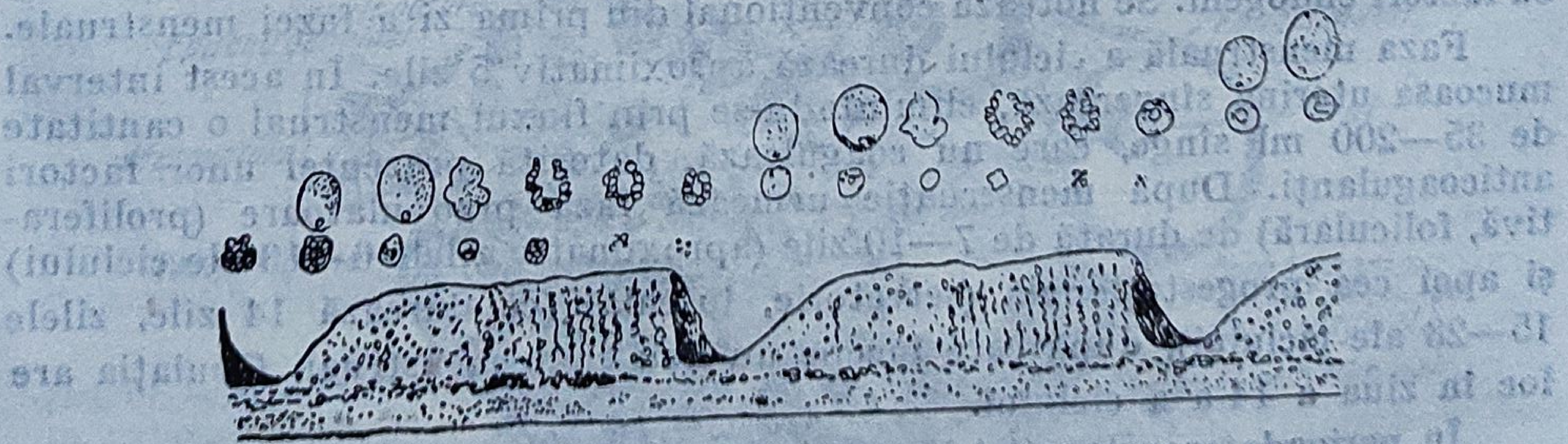


Fig. 7.60 — Modificările endometriale și evoluția foliculului și a corpului galben la femei (Schröder).

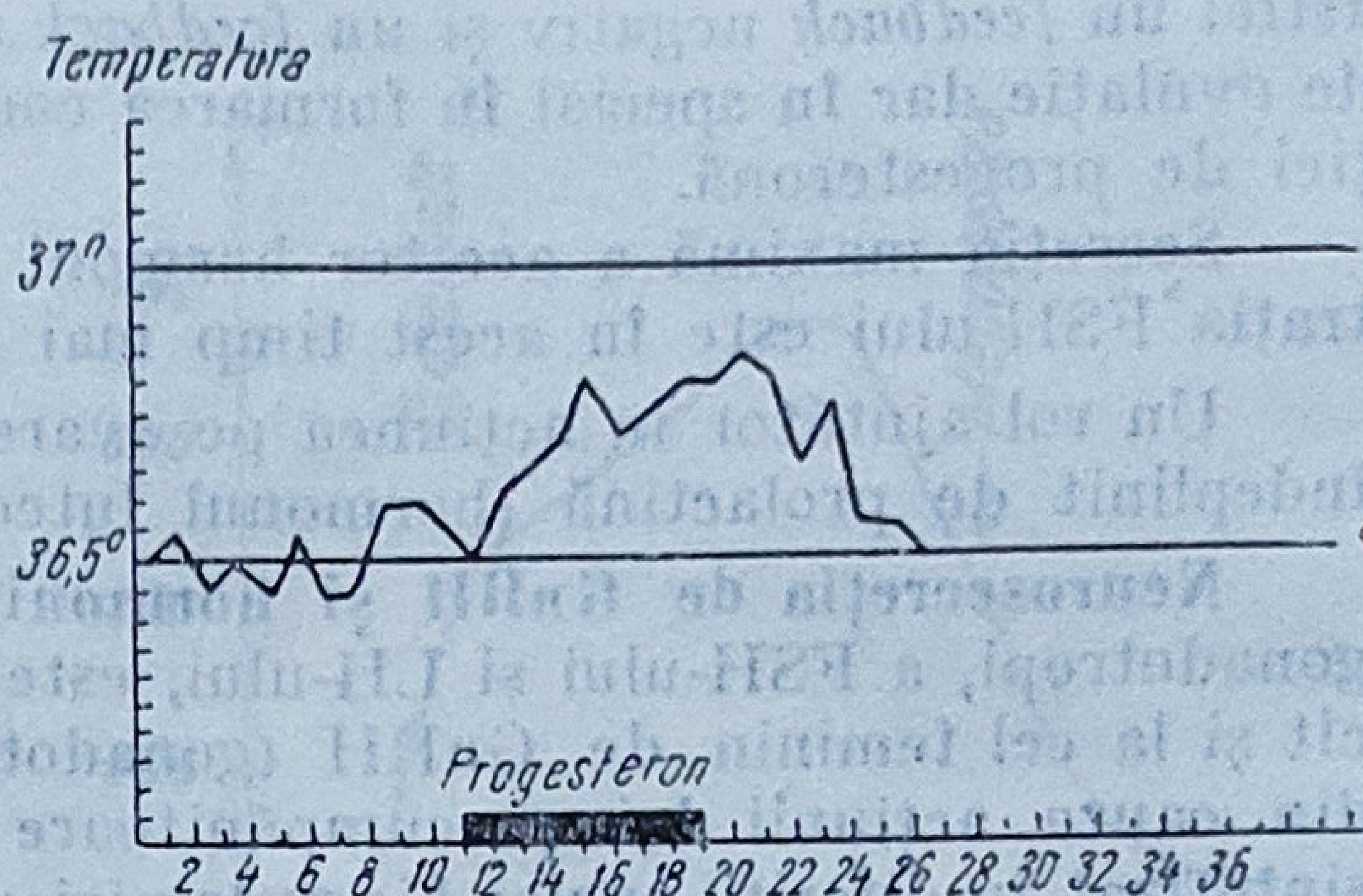


Fig. 7.61 — Administrarea progesteronului ridică temperatura bazală.

ronă, un spasm al arteriolelor spirale. Endometrul devine ischemic, necrotic și se descuamează. Ulterior spasmul cedează și pereții vasculari se rup, producîndu-se hemoragia la care se adaugă mucoasa descuamată, formînd fluxul menstrual. Sîngerarea încetează datorită unei noi contracții a arteriolelor spirale. După menstruație, în faza preovulatoare (proliferativă), are loc o refacere a endometrului uterin, care se îngroașă și în care se dezvoltă și glande uterine. În faza progestațională (secretoare), sub acțiunea estrogenilor și progesteronului, endometrul devine sinuos și edematos, iar glandele devin active, apte pentru implantarea blastocistului.

În cursul sarcinii mucoasa uterină este menținută de hormonii estrogeni secretați de glanda corticosuprarenală și placentă.

Progesterona produce și o creștere caracteristică a temperaturii bazale (fig. 7.61), aspect ce servește la aprecierea momentului în care are loc ovulația și începe faza progestațională.

Faza progestațională este urmată de o nouă perioadă menstruală. Ea nu este produsă activ de acțiunea vreunui hormon, ci, cum s-a amintit, de lipsa secreției de progesteron, din cauza degenerării corpului galben, și spasmului arteriolei, spirale care produce sîngerarea și descuamarea mucoasei.

HORMONII GONADOTROPI ȘI REGLAREA SECREȚIEI LOR

Ciclul menstrual este controlat de hormonii gonadotropi, de hormonul foliculostimulant (FSH) și hormonul luteinizant (LH) secretați de adenohipofiză. Spre deosebire de hormonii sexuali din gonade, suprarenale și placentă care au o structură sterolică, hormonii gonadotropi sînt glicoproteine, ce conțin galactoză și hexozamină și două lanțuri polipeptidice, alfa și beta. Lanțul alfa din FSH este identic cu cel din TSH din LH și asemănător cu cel din gonadotropina corionică umană (HCG). Lanțul beta este specific fiecăruia.

Ciclul menstrual este inițiat de FSH din adenohipofiză, care determină dezvoltarea și secreția foliculului, provocînd în consecință o creștere a secreției de estrogeni. Aceștia la rîndul lor produc dezvoltarea mucoasei uterine. Secreția excesivă de hormoni estrogeni din faza preovulatoare inhibă la un moment dat secreția de FSH și în același timp stimulează secreția de LH din adenohipofiză, produs în cantități mici și în faza preovulatoare. Există

astfel un *feedback* negativ și un *feedback* pozitiv. LH intervine și în procesul de ovulație dar în special în formarea corpului galben și în stimularea secreției de progesteronă.

Secreția maximă a acestor hormoni are loc odată cu ovulația. Concentrația FSH-ului este în acest timp mai mică.

Un rol ajutător în acțiunea pe ovare a gonadotropinelor hipofizare este îndeplinit de prolactină (hormonul luteotrop, lactogen, LTH).

Neurosecreția de GnRH și hormonii gonadotropi. Secreția hormonilor gonadotropi, a FSH-ului și LH-ului, este stimulată atît la sexul masculin cît și la cel feminin de GnRH (gonadotropin releasing hormone), numit din cauza acțiunii lui precumpănitoare pe LH și LHRH. GnRH este sintetizat în diferiți nuclei hipotalamici și este secretat de terminațiile axonale ale celulelor neurosecretorii în eminența mediană, unde concentrația lui este maximă. Eliberarea lui în adenohipofiză prin sistemul port este influențată de cantitatea hormonilor gonadici circulanți, ce au o acțiune de *feedback* negativă sau pozitivă. Secreția de GnRH și în consecință de LH și FSH este pulsatilă, cu un vîrf aproximativ la fiecare oră.

Cum s-a demonstrat la maimuțe cu leziuni hipotalamice ce înlătură sursa de GnRH, infuzia unei cantități crescute de GnRH nu este urmată de secreția de gonadotropine adenohipofizare (LH și FHS) decît dacă aceasta este pulsatilă.

Se pare că secreția pulsatilă este necesară pentru refacerea receptorilor pentru GnRH de pe celulele secretoare adenohipofizare.

GnRH este secretat și în zone cerebrale extrahipotalamice și influențează probabil comportamentul sexual, cum s-a sugerat, sau mai degrabă are rol de neuromediator fără această specificitate.

Celulele hipotalamice neurosecretoare sînt stimulate sau inhibate prin aferențe neuronale extero- și interoceptive de variați factori cu sau fără semnificația specifică. Terminațiile neuronale ale acestor aferențe hipotalamice secretă mediatori stimulatori sau inhibitori ca dopamina, noradrenalina și serotonina, PGE_2 ș.a.

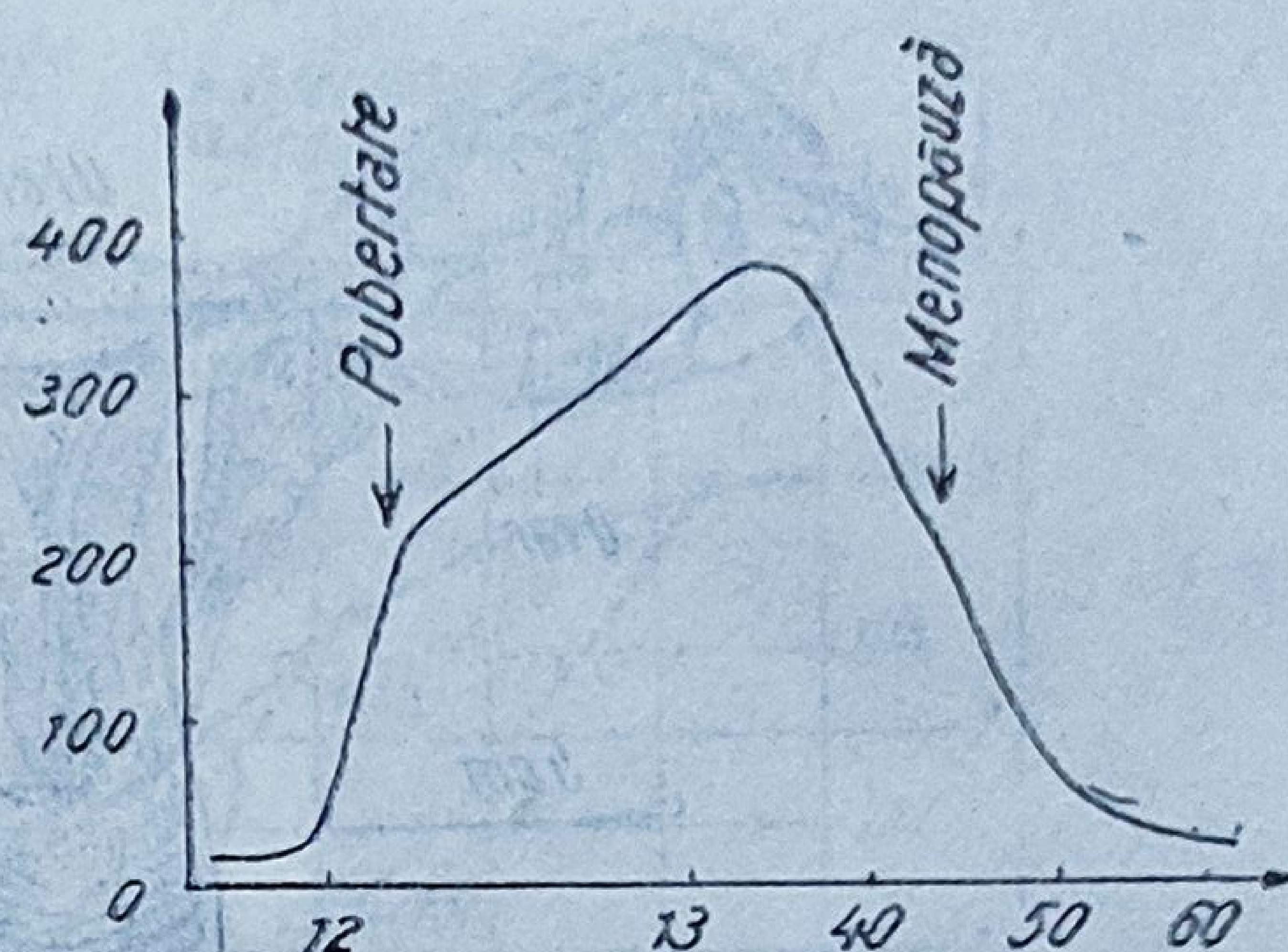
Rolul acestor căi aferente poate fi exemplificat prin ovulația care este declanșată la unele specii (iepurii de casă, pisici, nevăstuici ș.a.) de împerechere. Aceasta nu intervine direct prin sistemul nervos asupra gonadelor, pentru că ovulația nu este întreruptă nici de secționarea măduvei sacrate și nici de simpatectomia abdominală. Efectul este produs prin aferențele hipotalamice care stimulează hormonii de eliberare și consecutiv pe cei hipofizari. Împerecherea nu mai provoacă ovulație după secționarea tijei pituitare sau distrugerea hipotalamusului și hipofizei anterioare, care declanșează ovulația pe cale umorală.

Hipotalamusul influențează ovulația și ciclul menstrual și la primate și la om în funcție de factorii de mediu ecologo-sociali și de stimuli interoceptivi. Leziunile hipotalamice pot deregla ciclul menstrual.

CICLUL VITAL AL OVARELOR

La pubertate, între vîrsta de 10—15 ani, se produce la fetițe o creștere a secreției de hormoni gonadotropi și consecutiv apare și activitatea de secreție internă a ovarelor (fig. 7.62). Aceasta este urmată de dezvoltarea endometrului uterin ca și de prima menstruație, care se numește *menarhă*. Se dezvoltă și vaginul și glandele mamare. Concomitent apar și caracterele

Fig. 7.62 — Evoluția secreției de estrogeni în decursul vieții. Ordonată estrogeni în urină, µg 24 /h.



feminine secundare : creșterea părului, în regiunea pubiană și axială, depunere caracteristică de grăsime în jurul șoldurilor, configurația specifică de sex a corpului. Menarha apare mai frecvent în condițiile noastre climatice între vîrsta de 13 și 15 ani.

Odată cu o hipersecreție a hormonilor gonadotropi hipofizari în pubertate există și una de hormon somatotrop. Urmează faza de activitate ciclică a gonadelor care constă în aproximativ 400—500 de ovulații.

La 30—40 ani de la menarhă apar tulburări ale activității menstruale ce caracterizează climacteriul, care începe cu involuție uterină și atrofia glandelor mamare. După climacteriu urmează menopauza, cînd activitatea ovariană încetează. Climacteriul și menopauza sînt inițiate de modificările senile ale ovarului și nu de o atrofie hipofizară, așa cum o demonstrează persistența unei secreții chiar crescute de FSH deoarece dispare inhibiția exercitată prin *feedback* negativ de hormoni gonadici asupra secreției de FSH. Menopauza este însoțită de tulburări neuro-vegetative și de modificări mai mult sau mai puțin accentuate de temperament și comportament psihic. Simptomele menopauzei pot fi tratate cu estrogeni.

SARCINA

Fecundarea poate avea loc la cîteva ore după ce ovulul a fost expulzat din folicul. Fecundarea se petrece în trompa uterină (oviduct) (fig. 7.63). Uterul începe să se hipertrofieze. Perioada din ciclul menstrual în care poate avea loc fertilizarea poate fi dedusă din faptul că ovulul este fecundat timp de trei zile de la expulzia din folicul și că spermatozoidul este activ timp de 2 zile. Astfel această perioadă este de 5 zile. Această limitare este însă foarte aproximativă, avînd în vedere variabilitatea ciclului ca și aproximația în aprecierea viabilității ovulului și spermatozoidului. Mai sigure sînt limitele de fertilitate, nici acestea absolute, între ziua a noua și a douăzecea a ciclului. Sînt dovedite însă fertilizări în tot decursul ciclului.

Înaintînd spre uter, ovulul fecundat se transformă prin diviziune în *morulă*. Morula se transformă apoi în *blastocist*, care se deplasează și se implantează în uter. Din celule ale blastocistului și din membrana deciduală internă se formează placenta.

Placenta are rol important de secreție internă, secretînd tot timpul sarcinii o serie de hormoni. Ea preia funcția de secreție de gonadotropine, prin

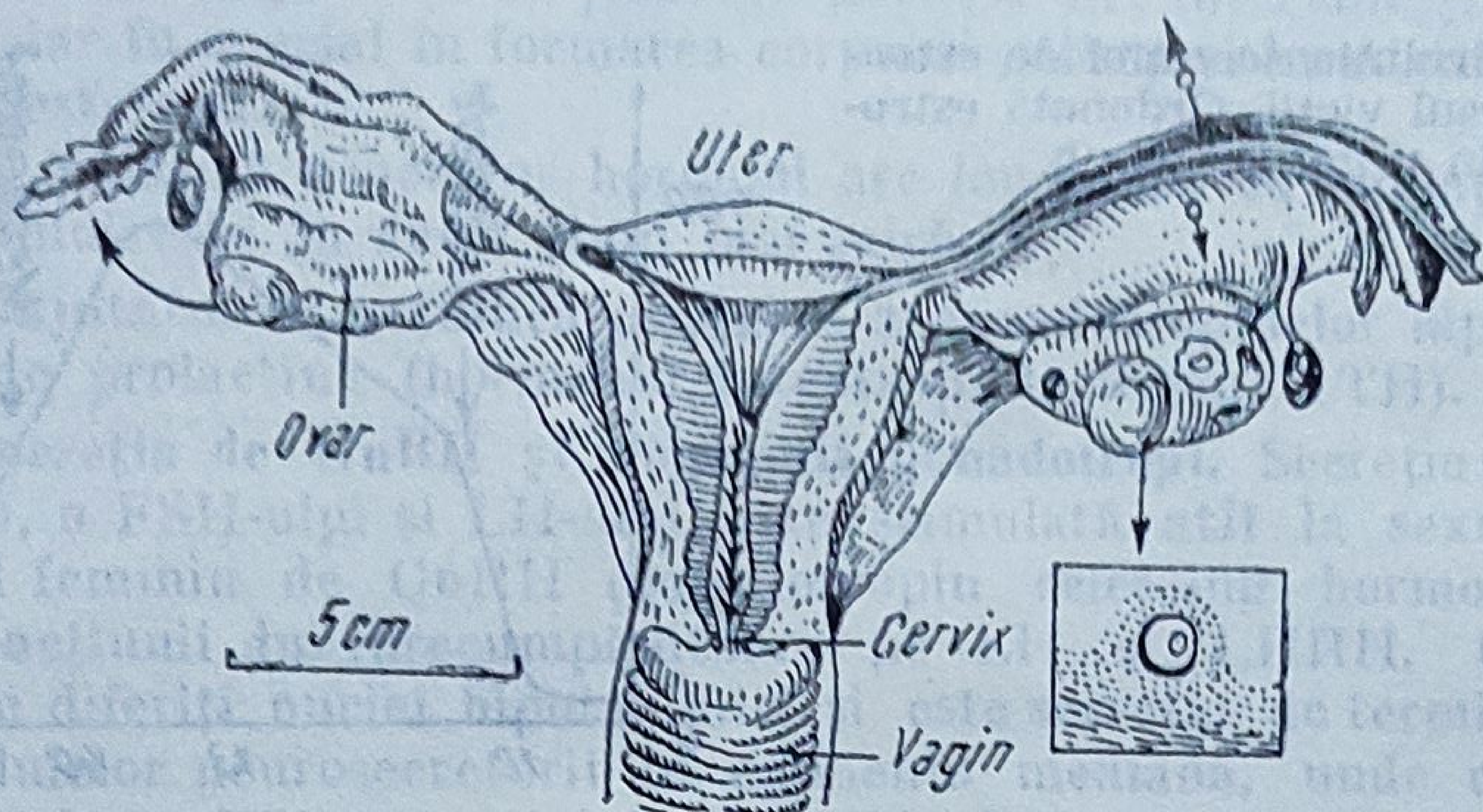


Fig. 7.63 — Aparatul genital feminin (Corner).

secreția gonadotropinei corionice umane. (HCG = human corionic gonadotropine), care se secretă în cantități mai mari în primele două luni de sarcină, cu apogeu la sfîrșitul primei luni.

Structura chimică a GC este asemănătoare cu a FSH-ului, KH-ului și TSH-ului. Este o glicoproteină (conținînd galactoză și hexozamină) cu un lanț polipeptidic alfa asemănător cu a hormonilor hipofizari amintiți.

Gonadotropina corionică poate fi secretată și de celulele endocrine dispersate în mucoasa digestivă.

HCG întreține corpul galben în cursul sarcinii, care suferă o involuție începînd cu a 8-a săptămînă. Corpul galben secretă în sarcină *estrogeni, progesteronă* și *relaxină*, un hormon ce relaxează simfiza pubiană în vederea purtării sarcinii și produce dilatarea cervixului uterin la începutul travaliului. Placenta secretă estrogeni și progesteronă în cantități tot mai mari, pînă la eliminarea ei în timpul parturiției. Secreția lor scade astfel brusc în acest moment. Secreția de estrogeni și progesteronă poate fi urmărită prin eliminarea prin urină a unor produși metabolici a estriolului și a pregnadiolului. În urină se elimină și cantități importante de GC (fig. 7.64).

Secreția crescută de gonadotropine într-o primă fază a sarcinii servește ca un criteriu pentru diferite teste de sarcină.

Sarcina poate fi astfel diagnosticată pe baza creșterii concentrației de gonadotropine în urină prin reacțiile biologice, Aschein-Zondek (1928), Friedman (1929) sau Galli Mainini.

Reacția Aschein-Zondek se efectuează injectînd unor șoricioaice impubere urină de femeie gravidă. Reacția pozitivă constă în creșterea greutății ovarelor și apariția unor puncte hemoragice în corpul galben.

Reacția Friedman se practică pe iepuroaice tinere, la care după o singură injecție intravenoasă de urină de femeie gravidă se observă ovulație și foliculi rupți. Avînd în vedere că la iepuroaice ovulația survine prin contact sexual sau chiar prin excitații vizuale, ele trebuie ținute în condiții de izolare adecvate.

Pentru metoda Galli Mainini, frecvent utilizată la noi, se folosesc broaște rîioase mascule, cărora li se injectează în sacul limfatic dorsal urină de femeie. În testul pozitiv dacă femeia este gravidă în cloaca de broască apar spermatozoizi. Ulterior regresează odată cu corpul galben.

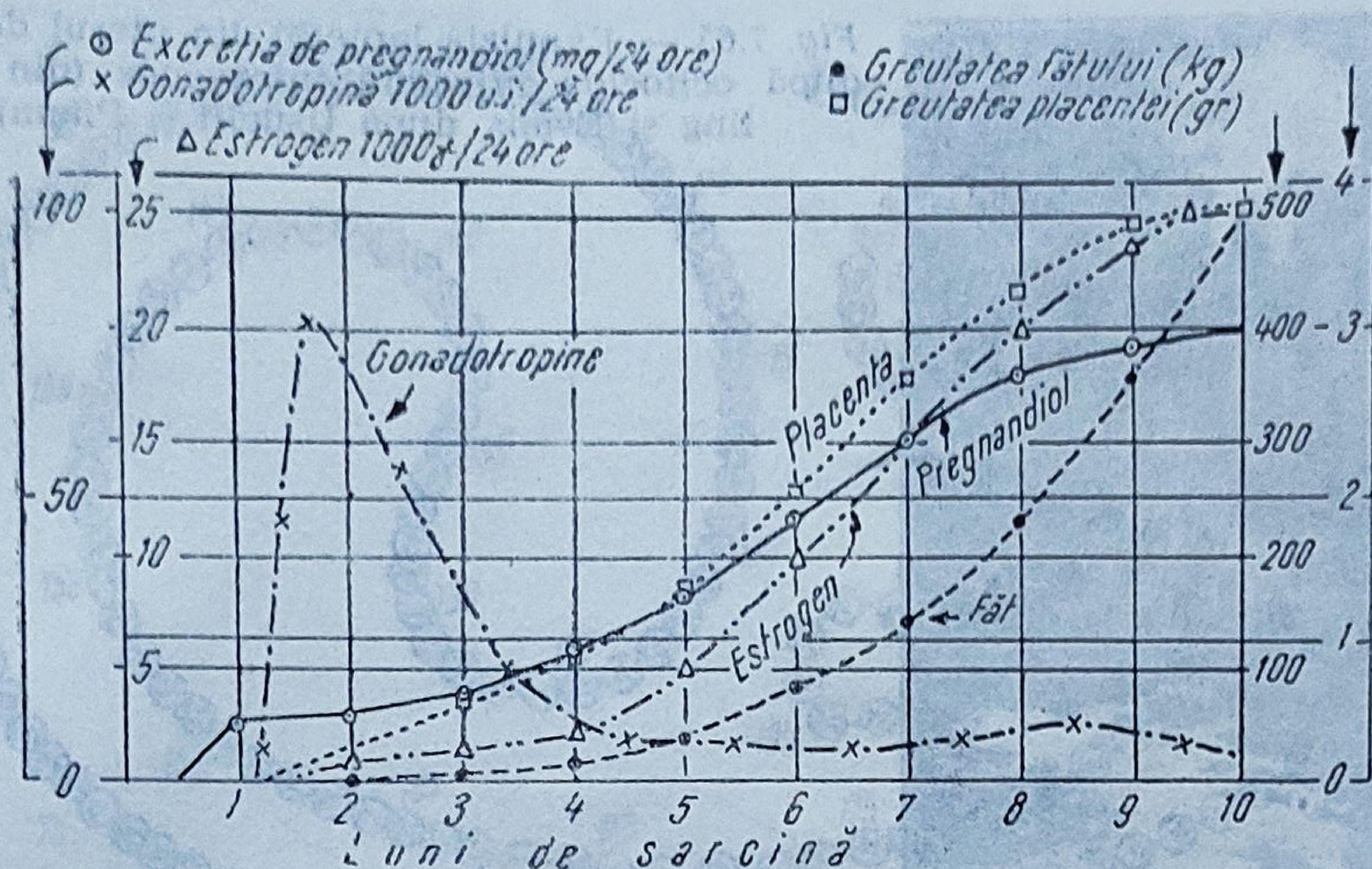


Fig. 7.64 — **Eliminarea hormonilor în decursul sarcinii (Starling și Evans).**

Creșterea de HCG în sarcină poate fi depistată în sînge prin RIA după 6 zile de la fecundare și în urină după 14. Există metode de depistare a sarcinei și prin dozarea HCG cu ajutorul unor reacții imunologice dintre aceasta și anticorpii ei.

Nașterea. Expulzia fătului are loc la 270 zile de la fecundare sau la 284 zile de la prima zi a ultimului ciclu menstrual. Nu se cunoaște mecanismul prin care este declanșat travaliul. Contracții uterine slabe preced nașterea încă cu o lună. Contracții mai ample o preced cu cîteva ore. Travaliul uterin stimulează secreția de ocitocină, care la rîndul ei stimulează printr-un *feedback* pozitiv contracțiile uterului în a doua fază a parturiției*. Receptorii ocitocinici de pe uter sînt inhibați în decursul sarcinii de progesteronă. Scăderea ei bruscă după desprinderea placentei sensibilizează miometrul la acțiunea contractilă a ocitocinei.

Glandele mamare și lactația. Prezența glandelor mamare este caracteristică mamiferelor. După menarhă mamelele cresc datorită dezvoltării ductelor mamare și a numărului de ramificații. Se formează astfel o glandă lobulo-tubulară complexă. Se dezvoltă și acinii, glanda devenind *acinotubulară*. Dezvoltarea glandelor mamare este stimulată de hormoni ovarieni. Răspunsul la aceștia este favorizat de STH, de hormoni tiroidieni, glucocorticoizi și de insulină. Estrogenii stimulează formarea ductelor mamare, progesterona pe cea a lobilor. În timpul sarcinii dezvoltarea glandelor mamare acinotubulare devine plenară sub influența prolactinei, a estrogenilor și a progesteronei, a căror concentrație crește, ca și sub influența somatomamotropinei, secretată și ea de plancetă. Efectul de lactație al prolactinei este inhibat înainte de naștere de secreția excesivă de progesteronă.

După naștere începe *lactația*, adică secreția și ejecția laptelui. Formarea laptelui (secreția) este stimulată de hormoni ca STH, de cei tiroidieni și alții, ce

* parturiție = lat. parturitio = naștere.

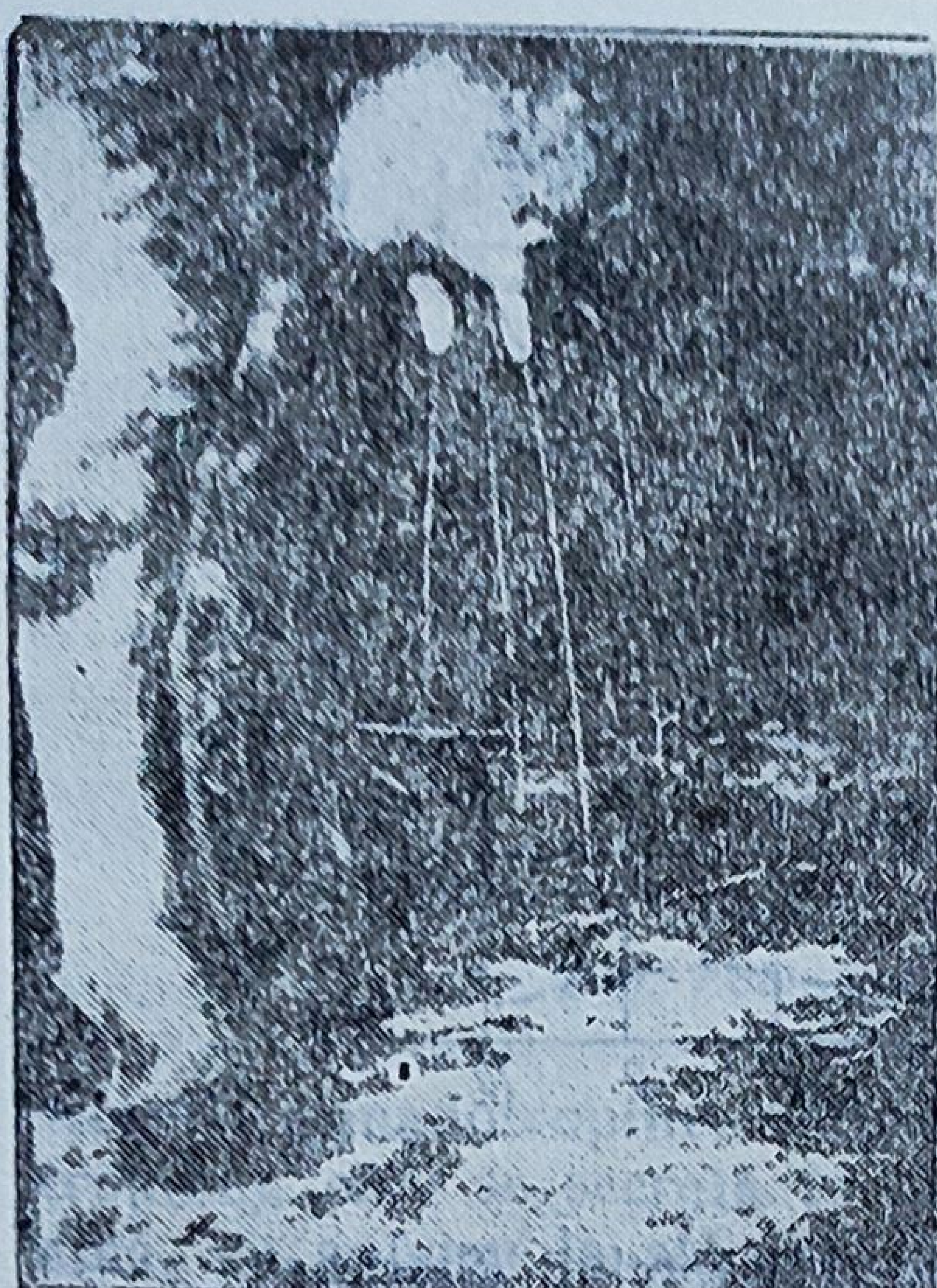


Fig. 7.65 — Expulzia laptelui din uterul de vacă după ocitocina injectată intravenos (din Starling și Evans, după Usuelli și Piana).

survin și în fazele anterioare de dezvoltare a sînilor. Lactația este stimulată după naștere de scăderea bruscă a estrogenilor și progesteronei odată cu desprinderea placentei, care înainte de naștere inhibă acțiunea prolactinei de stimulare a secreției de lapte. Suptul stimulează secreția de prolactină, dar și pe cea de ocitocină care produce contracția celulelor mioepiteliale din ductele mamare și consecutiv ejecția laptelui (fig. 7.65). Lactația nu începe imediat după naștere ci după 1—3 zile.

Lactația este probabil stimulată și de hipersecreție de glucocorticoizi ce apare după stresul produs de naștere. Aceasta sensibilizează glandele mamare la acțiunea prolactinei.

Prolactina are și calitatea de a inhiba secreția de GnRH, ceea ce explică întîrzierea reapariției după naștere a ciclului menstrual și a ovulației. La jumătate din femei ciclul menstrual nu apare din această cauză decît după înțărcare. Dacă ele nu alăptează ciclul reîncepe după cca 6 săptămîni.

Prolactina (LTH-ul) este un hormon hipofizar cu structură polipeptidică (fig. 7.66). Secreția ei este dependentă de un hormon (factor) hipotalamic inhibitor (PIH — prolactin inhibiting hormone), ce este de fapt dopamina (Ganong, 1970), secretată la nivelul eminenței mediane de neuroni cu somele în nucleul caudat, alături poate de unul de altă structură, și de un hormon hipotalamic stimulator (PRH — prolactin releasing hormone). Secreția de PIH și PRH este modulată (stimulată sau inhibată) de mediatori chimici ai neuronilor ce aferentează celulele neurosecretoare.

Neuronii ce acționează asupra celulelor secretoare care sintetizează hormonii hipotalamici de inhibiție și stimulare a prolactinei aduc informații exo- și endogene. Secreția de prolactină este labilă. Poate fi influențată de stimuli psihici și mecanici, pe cale reflexă. Stimulii psihici negativi pot ușor inhiba lactația. Pe calea prolactinei secreția laptelui este stimulată de impulsuri mamelonare, din sfîrc, prin supt, ce produc concomitent și o stimulare a secreției de ocitocină care determină ejecția laptelui. Suptul provoacă și contracții uterine (fig. 7.67).

Fig. 7.66 — Prolactina, structura chimică.

Fig. 7.67 — Suptul (între săgeți) determină contracții uterine datorită secreției de ocitocină (Moir).

EPIFIZA

Epifiza, denumită din cauza asemănării cu un con de pin și glanda pineală, se dezvoltă din porțiunea posterioară a ventriculului al treilea (fig. 7.68). Este situată în regiunea parieto-occipitală, la confluența celor două emisfere cerebrale cu cerebelul (fig. 7.69). Cu porțiunea adiacentă din sistemul nervos formează complexul epitalamo-epifizar. Face parte dintre organele periventriculare.

Descartes a considerat-o ca „sediu al sufletului". Ar fi un vestigiu al celui de al treilea ochi de reptile, idee la care îndeamnă și relațiile ei cu retina. Acest al treilea ochi este vizibil la broască ca o pată mai deschisă ce nu își schimbă culoarea, situată extracranial între ochii laterali. Aferențele neuronale pătrund în craniu și se termină în epifiză. Potențialele de acțiune ale acestui nerv se întrerup la lumină (Dodt, 1985) (fig. 7.70).

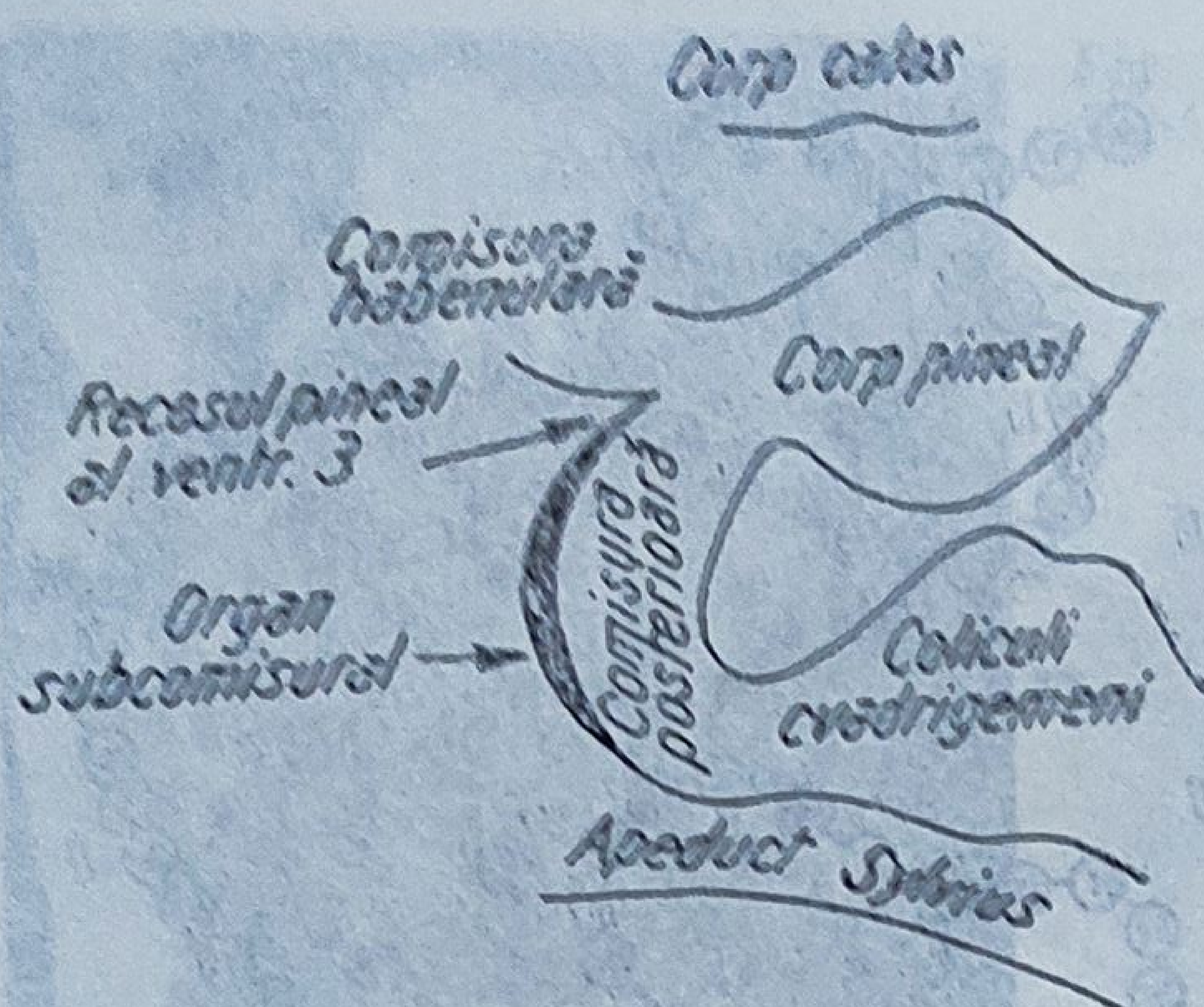
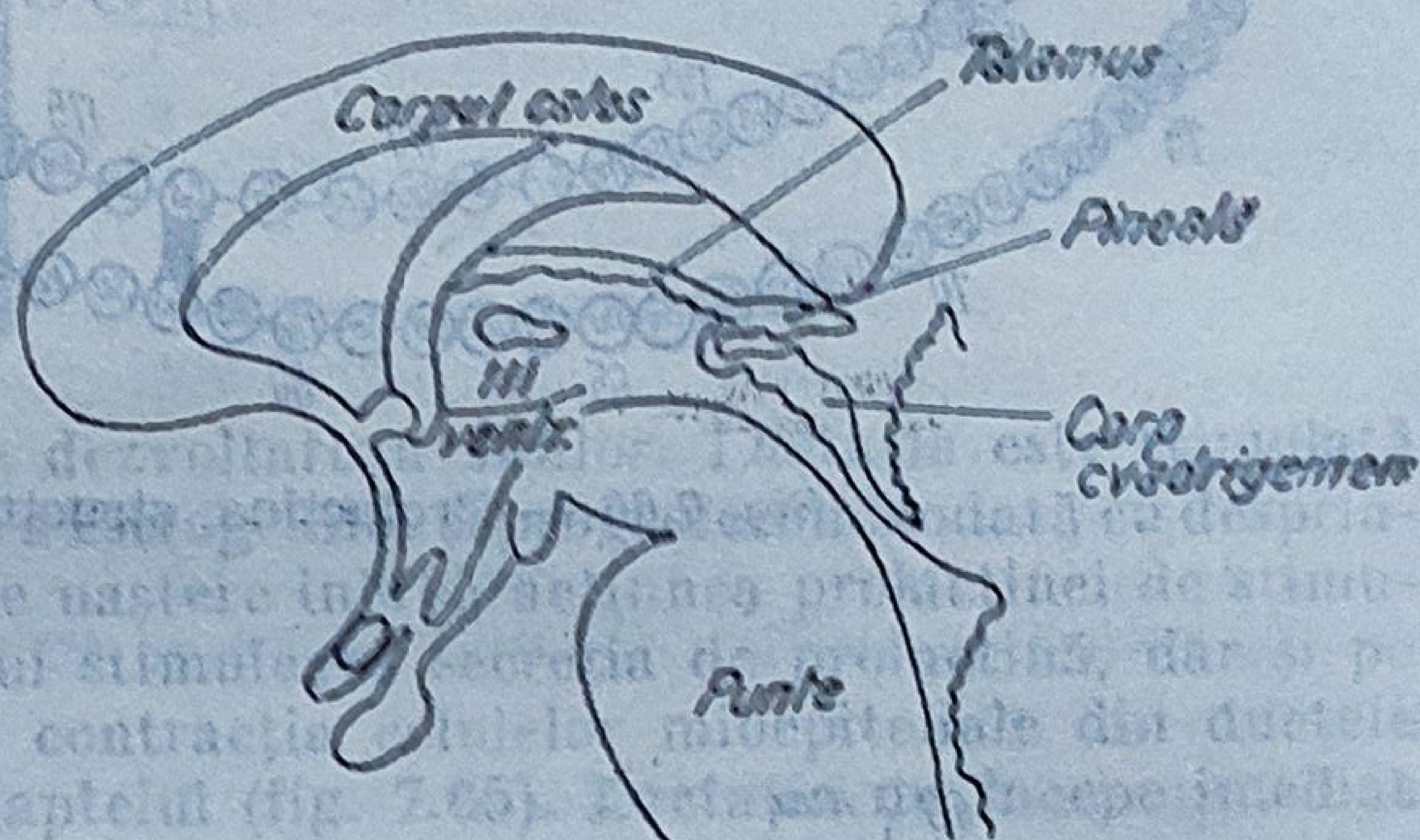


Fig. 7.69 — Epifiza şi relaţiile ei cu structurile învecinate.

Fig. 7.68 — Raporturile epifizei cu corpul calos, tuberculii cvadrigemeni şi cerebel.



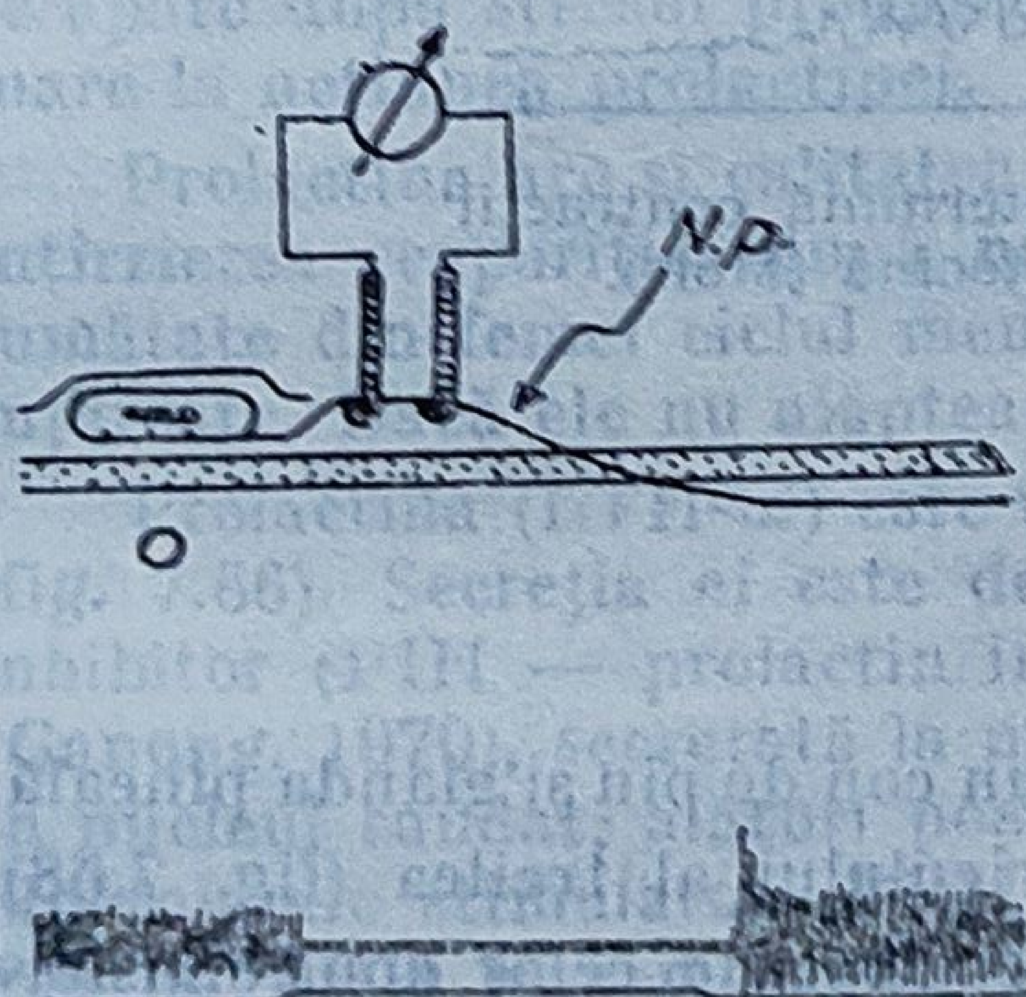


Fig. 7.70 — Înregistrarea potenţialelor electrice din porţiunea situată în afara cutiei craniene a nervului pineal (Np) de broască (Rana temporaria). Impulsurile nervoase sînt inhibate de stimularea luminoasă a organului frontal (Dodt E., 1985).

Epifiza este formată din celule secretorii (pinocite, pinealocite), care îi conferă caracterul de glandă cu secreţie internă (De Robertis) şi din nevroglie (fig. 7.71). Rolul ei de glandă endocrină rezultă din sindroamele clinice de hipo- şi hiperpinealism, din efectele ablaţiei experimentale, ale administrării de extracte şi a implantării de pineală şi din efectele substanţelor active care au fost izolate.

Fig. 7.71 — **Histologia glandei pineale cu pinealocitele mai evidente.**



Glandei epifize i s-au atribuit în decursul timpului o multitudine de funcții din care doar unele s-au adeverit. Exercită o acțiune de inhibiție asupra unor hormoni tropi hipofizari, asupra celor gonadotropi somatotrop, corticotrop și tireotrop. Cea mai clară acțiune este cea antigonadotropă. Epifiza involuează înainte de pubertate, fapt sugestiv pentru funcția antigonadotropă. După vîrsta de aproximativ 40 ani epifiza degenerează prin formare de mici concrețiuni de fosfat și carbonat de calciu și magneziu (nisipul pineal, decelabil radiologic), fără efecte aparente, deoarece calcifierea se produce în țesutul glial și interstițial. Epifizei i s-a atribuit un rol în reglarea relației somn-veghe. Influențează poate echilibrul hidroelectrolitic prin efecte aldosteronice și prin stimularea setei. În reglarea echilibrului hidrosalin ar putea interveni prin angiotensina II care se află în epifiză în concentrație mare (Haulică, 1975).

În epifiză se sintetizează melatonina, un hormon indolic, și unii hormoni peptidici.

Melatonina (Lerner, 1958) și efectele ei sînt mai bine cunoscute. Precursorul melatoninei este triptofanul (fig. 7.72). Acesta se transformă sub influența triptofanhidroxilazei în 5-hidroxitriptofan, care sub influența unei decarboxilaze devine 5-hidroxitriptamină sau serotonină. Sub influența N-acetil-transferazei (NAT), care se găsește în glandă în concentrație mare, serotonina devine N-acetil-serotonină. Sub influența hidroxi-indol-0-metil-transferazei (HIOMT), N-acetil-serotonina se transformă în melatonină, substanță activă.

Melatonina are roluri multiple, dintre care cel mai specific este d e a produce la diferite specii inferioare în întuneric pigmentația tegumentelor. Pro-

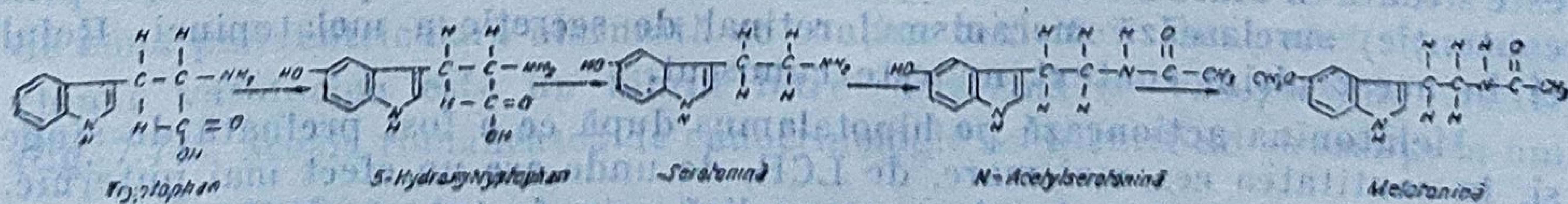


Fig. 7.72 — **Biosinteza melatoninei.**

voacă astfel la mormolocii de broască concentrația pigmenților din celulele melanofore în jurul nucleului, fapt care produce „albirea" pielii, adică decolorarea tegumentelor. Acest efect deși apare opus cu al MSH-ului, nu este antagonist deoarece acțiunea se exercită pe celule diferite. Secreția de melatonină este inhibată de lumină și stimulată de întuneric, astfel încît decolorează pielea la întuneric.

La om și mamifere nu s-au evidențiat relații cu pigmentația. În schimb sînt relativ bine cunoscute relațiile ei cu luminozitatea și cu secreția diferitelor hormoni hipofizari, cu hormonii gonadotropi, ACTH, TSH, printr-o influență pe care o exercită asupra secreției de GnRH de CRH și TRH direct sau poate prin intermediul neuronilor serotoninetici. Efectul luminozității pe secreția de melatonină se explică prin relația secreției cu impulsurile retiniene. Stimulul retinian este transmis prin tractul optic accesoriu inferior (tractul retinohipotalamic) la nucleul suprachiasmatic (care prin aceste relații a devenit un orologiu circadian endogen) din hipotalamus. De aici excitația este transmisă pînă la urmă la neuronii simpatici medulari. Protoneuronul inervației simpatice periferice a cărui somă se află în coarnele laterale ale măduvei face sinapsă cu deutoneuronul în ganglionul cervical superior. Fibrele postganglionare ajung la epifiză și transmit prin noradrenalină impulsuri la pineoalocite, prin receptori adrenergici beta$_2$ (blocați de propranolol și de blocanți mai specifici). Aceștia acționează prin AMPc și prin reacțiile enzimatice ce urmează. Este stimulată astfel activitatea NAT și a HIOMT-ului. Se pare că din cele două enzime prima este mai importantă. HIOMT-ul fiind mai ușor de dozat, a servit însă mai mult pentru elucidarea acestui proces.

Din cauza relației cu stimulii luminoși, secreția melatoninei are un *ritm circadian.* Este inhibată ziua și se secretă mai mult noaptea (fig. 7.73), aspect ce poate fi relatat la denumirea ei (melas = negru). Lumina inhibă această stimulare simpatică: în general se știe însă că sistemul simpato-adrenergic este mai activ ziua și nu noaptea). Secreția ei cea mai mare este între aproximativ 11 seara și 7 dimineața, cînd se elimină între 60 și 70% din cantitatea totală. Ritmul ei circadian este păstrat și în lipsa somnului și prin menținerea în lumină continuă, datorită probabil unui proces reglementat de orologiul realizat de nucleul suprachiasmatic și alte structuri neuronale. Acest orologiu continuă să funcționeze și prin perturbarea succesiunilor normale dintre noapte și zi, ca prin izolare în peșteri sau în timpul zborului orbital, cînd succesiunea dintre zi și noapte este foarte frecventă, cu tendință însă a ritmurilor circadiene de a se prelungi, de la 24 la 25 ore. Un ritm circardian există și pentru secreția altor hormoni, ca și pentru desfășurarea celor mai diferite funcții ale organismului.

O altă cale de activare a secreției de melatonină este prin noradrenalina și adrenalina secretată de meduloadrenală, ceea ce face din melatonină un *hormon de stres*, alături de glucocorticoizi, și de STH ș.a. Adrenalina și noradrenalina din sînge pot acționa direct pe pineală prin receptorii beta$_2$, deoarece este situată în afara barierei hemato-encefalice. Stimularea prin stres (ca prin contenție) surclasează mecanismul retinal de secreție a melatoninei. Rolul ei în acest ultim context nu este cunoscut.

Melatonina acționează pe hipotalamus după ce a fost preluată de sînge și, în cantitatea cea mai mare, de LCR, de unde are un efect mai puternic. Efectul celei secretate în sînge se explică prin faptul că străbate bariera hemato-encefalică.

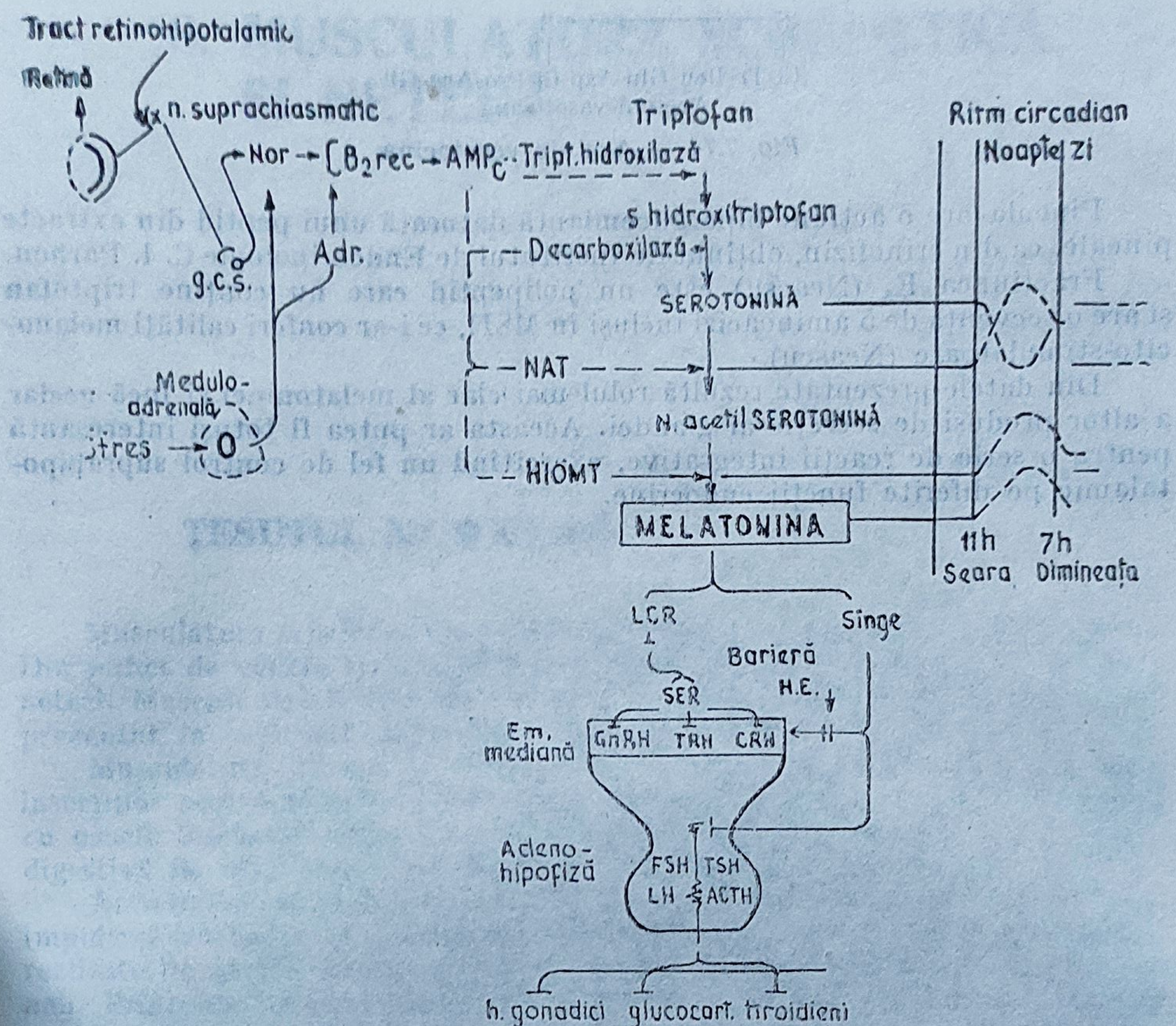


Fig. 7.73 — Schița reglării secreției de melatonină și efectele ei (unele prezumtive), pe hormonii hipotalamici și hipofizari ⊣ — inhibiție.

Melatonina este enumerată și printre neuromediatorii hipotalamici care acționează pe secreția hormonilor (factorilor) hipotalamici.

Alături de melatonină, care este un hormon indolic, glanda pineală secretă și hormoni peptidici, a căror acțiune nu este însă atît de cunoscută, ca vasotocina, cu formulă chimică precizată, un hormon hiperglicemiant, neidentificat chimic, fracțiunea E_5 (Neacșu). Existența unei adrenoglomerulotropine este îndoielnică.

Vasotocina este secretată de celulele ependimare din epifiză și probabil de zona periventriculară alăturată ce conține tanicite*. Din punct de vedere chimic vasotocina este un hibrid între ocitocină și vasopresină (HAD) (fig. 7.74). Școala românească de endocrinologie i-a identificat prezența la om.

* tanicite = celule ependimare diferențiate.

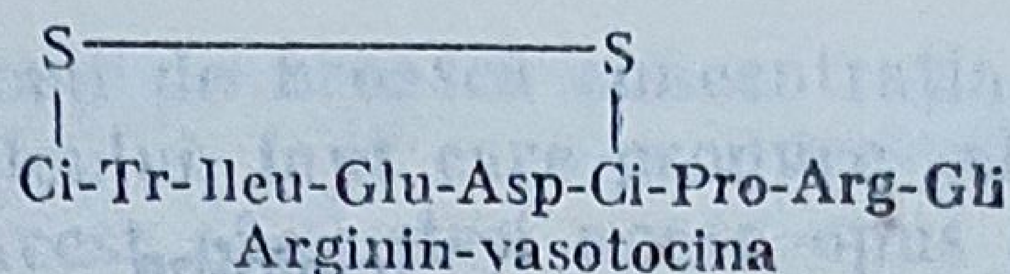


Fig. 7.74 — Arginin-vasotocina.

Pineala are o acţiune hiperglicemiantă datorată unui peptid din extracte pineale, ca din crinofizin, obţinut de Institutul de Endocrinologie C. I. Parhon.

Fracţiunea E_5 (Neacşu) este un polipeptid care nu conţine triptofan şi are o secvenţă de 5 aminoacizi incluşi în MSH, ce i-ar conferi calităţi melanocito-stimulatoare (Neaşcu).

Din datele prezentate rezultă rolul mai clar al melatoninei şi încă neclar a altor produşi de secreţie ai glandei. Aceasta ar putea fi totuşi interesantă pentru o serie de reacţii integrative, exercitînd un fel de control suprahipotalamic pe diferite funcţii endocrine.

8. MUSCULATURA SCHELETICĂ ȘI NETEDĂ

ȚESUTUL MUSCULAR

Musculatura scheletică reprezintă la om jumătate din greutatea corpului. Din punct de vedere structural și funcțional, mușchii se împart în striați și netezi. Mușchii striați sînt miocardul și mușchii scheletici. Miocardul a fost prezentat în capitolul „Circulația sîngelui".

Musculatura striată primește o inervație motorie somatică. Datorită inserțiilor osoase asigură deplasarea și păstrarea poziției corpului. Împreună cu oasele formează sistemul locomotor. Participă parțial și la motricitatea digestivă (la masticație, la o parte din deglutiție și la defecație).

Activitatea musculaturii striate scheletice este controlată voluntar prin impulsuri corticale și coordonată prin circuite nervoase extrapiramidale, realizate de nucleii bazali, cerebel, trunchiul cerebral și neuronii motori spinali. Printr-un sistem superior de integrare, musculatura motorie realizează vorbirea și scrisul. Musculatura intervine astfel în integrarea organismului în mediul înconjurător, inclusiv prin intermediul limbajului.

Musculatura netedă are o inervație vegetativă. Participă la structura organelor cavitare, pereților vasculari și altor formațiuni. Spre deosebire de cea striată, se contractă lent. Miocardul, ca și o parte din musculatura netedă, posedă automatism, contractîndu-se prin impulsuri locale, controlate însă de inervația vegetativă.

Compozițic. Mușchiul este format din apă (75%) și substanțe solide organice și anorganice.

Cele mai importante substanțe organice ale mușchiului sînt patru proteine, cu rol în procesul de contracție : miozina, actina, tropomiozina și troponina, cele din urmă fiind proteine modulatoare.

Miozina reprezintă cea mai mare cantitate (34%) din proteinele mușchiului. Are o greutate moleculară de 400 000—500 000, lungimea de circa 1 600 Å, cu diametrul mai mare în regiunile globulare (40 Å) față de cele alungite (15—20 Å).

Enzimele proteolitice (de pildă tripsina) o scindează în meromiozină ușoară, cu greutate moleculară mică (100 000) și grea (greutatea moleculară 230 000—330 000).

Actina (14% din proteinele mușchiului) este un polimer de proteine globulare (actina G), cu greutate moleculară de cca 42 000 și diametrul de 50 Å.

In vitro, monomerii de actină se pot așeza cap la cap, formînd filamente de lungime nedefinită, organizate în două straturi elicoidale, cu o structură care se repetă după 7 monomeri (actina F).

Tropomiozina (6—10% din proteinele mușchiului) are o greutate moleculară de cca 68 000. Molecula este asimetrică și ceva mai scurtă de 400 Å. Prin așezare cap la cap se polimerizează sau formează dimeri. Ea leagă actina de troponină.

Troponina are o structură complexă, fiind formată din troponină T, C și I.

Din combinarea actinei cu miozina rezultă actomiozina (greutate moleculară de 470 000—620 000). Este asimetrică.

Cele mai importante substanțe anorganice din mușchi sînt potasiul, calciul, magneziul, sodiul, fierul, fosforul, fiecare cu un anumit rol în procesul de excitație și contracție musculară.

MUȘCHIUL STRIAT

Structură. Unitatea funcțională a musculaturii este fibra musculară, cu diametrul de 10—100 μ. Fibrele sînt orientate paralel, fără punți sinciţiale, legate însă prin țesut conjunctiv. Mănunchiul de fibre din mușchi este inserat la cele două capete prin tendoane, pe scheletul osos. Forța de contracție are astfel un efect adițional. O fibră musculară se extinde uneori de-a lungul întregului mușchi. Fibra este inervată de obicei de o singură joncțiune neuromusculară, localizată la mijlocul ei. Posedă mai mulți nuclei.

Fibrele sînt formate din *fibrile* (de la cîteva sute la cîteva mii) iar fibrilele din filamente de miozină și actină (circa 2 500). O singură fibră conține pînă la 10 milioane de filamente.

Fibra musculară prezintă, datorită raporturilor spațiale dintre miozină și actină, striații transversale (fig. 8.1), care se modifică în funcție de starea de repaus sau de activitate.

Striațiile sînt produse de zone întunecate și zone clare. După cum s-a putut constata cu microscopul electronic, zona întunecată este formată de filamente de miozină mai groase, care se suprapun parțial filamentelor mai subțiri de actină. Banda întunecată se numește *zona A* (anizotropă, pentru că nu este străbătută de lumina polarizată). Prezintă în porțiunea mijlocie o zonă mai transparentă, *banda H*, datorită discontinuității filamentelor de

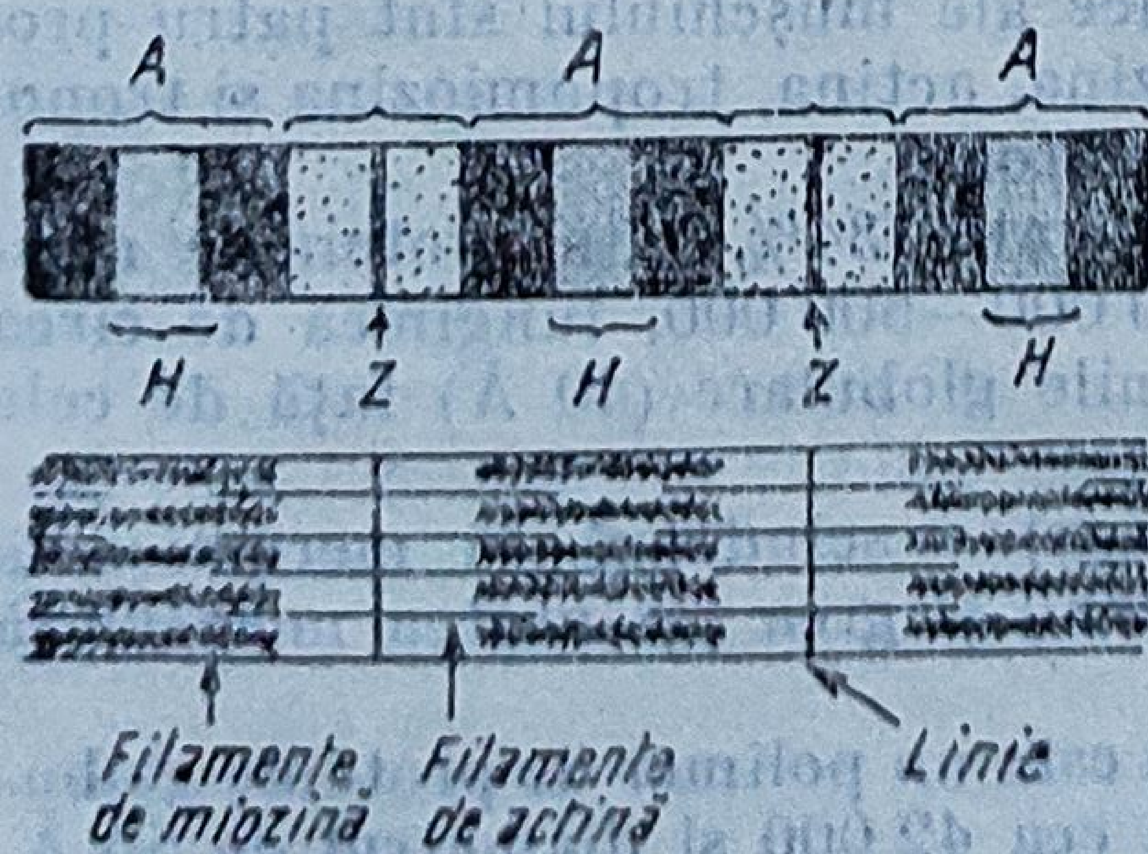
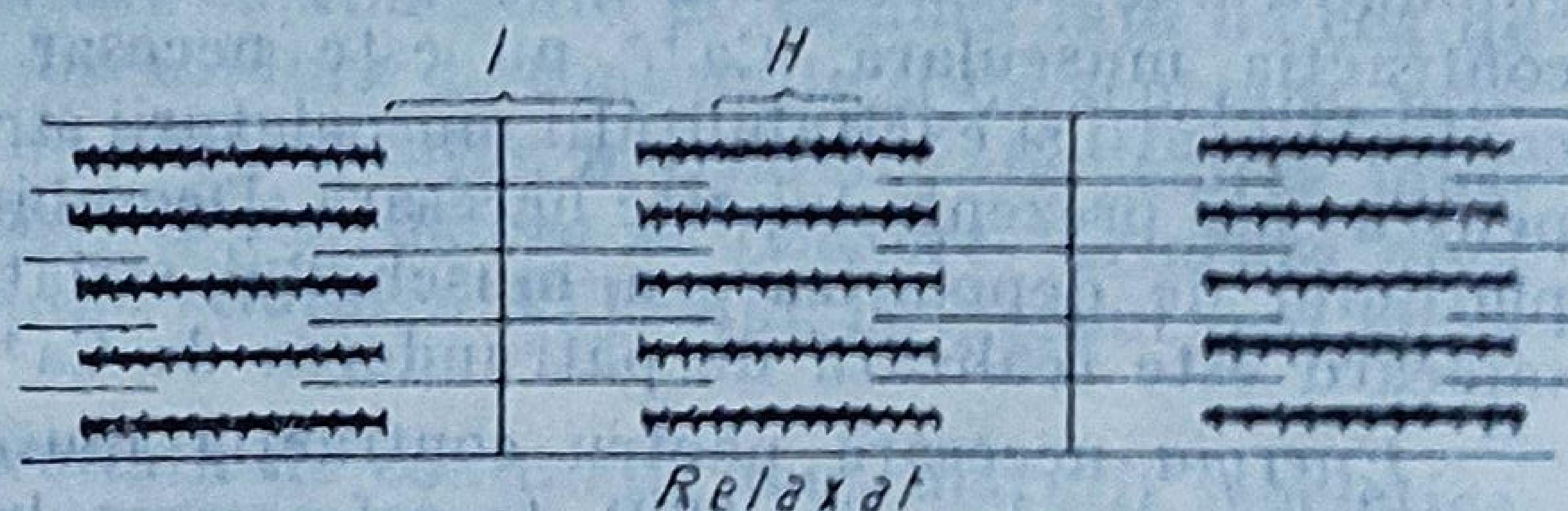


Fig. 8.1 — Striațiile transversale ale fibrilei musculare, datorate raporturilor dintre actină și miozină.

actină, ale căror capete sînt unite prin porțiuni mai subțiri (filamente S). În mijlocul benzii H, în contracție se distinge o linie întunecată (M) produsă de contactul dintre două filamente de miozină. Zona lipsită de miozină este transparentă. Ea se numește *banda I* (izotropă) și prezintă în porțiunea mijlocie o linie întunecată (Z), care unește filamentele de actină. Intervalul cuprins între două linii Z alcătuiește un *sarcomer* ceva mai lung de 2 μ. Membrana Z străbate toate fibrilele dintr-o fibră, așezîndu-le astfel în ordine, ceea ce conferă aspectul caracteristic al fibrei striate. Fibra este îmbrăcată într-o membrană, *sarcolema*, care conține *sarcoplasma*, cu mare concentrație de K^+, Mg^{++}, fosfați și enzime, ca și diferite organite. Conține un număr mai mare de mitocondrii decît miocardul.

În cursul contracției, prin formarea actomiozinei banda I se scurtează, liniile Z apropiindu-se, dar banda A nu-și modifică lungimea. Banda H se micșorează sau dispare (fig. 8.2). Formarea actomiozinei, care stă la baza contracției, este rezultatul unui proces petrecut la nivelul punților de legătură dintre miozină și actină.

În apropierea filamentelor de miozină din banda I, sarcoplasma prezintă un număr mai mare de mitocondrii, ceea ce sugerează prezența unor procese energetice mai intense la acest nivel. Sarcoplasma conține un *reticul sarcoplasmatic* de aspect caracteristic. În reticulul sarcoplasmatic, în vecinătatea interdigitației actomiozinice se află o triadă de vezicule, cîte două în fiecare sarcomer (fig. 8.3). Vezicula mijlocie din triadă este în realitate un tub ce se invaginează în sarcoplasmă, cu rol de a transmite excitația în fibra musculară la fiecare fibrilă, denumit *sistemul T*. Prin acesta ionii de calciu ajung în vecinătatea filamentelor de actină și miozină, inițiind contracția musculară.



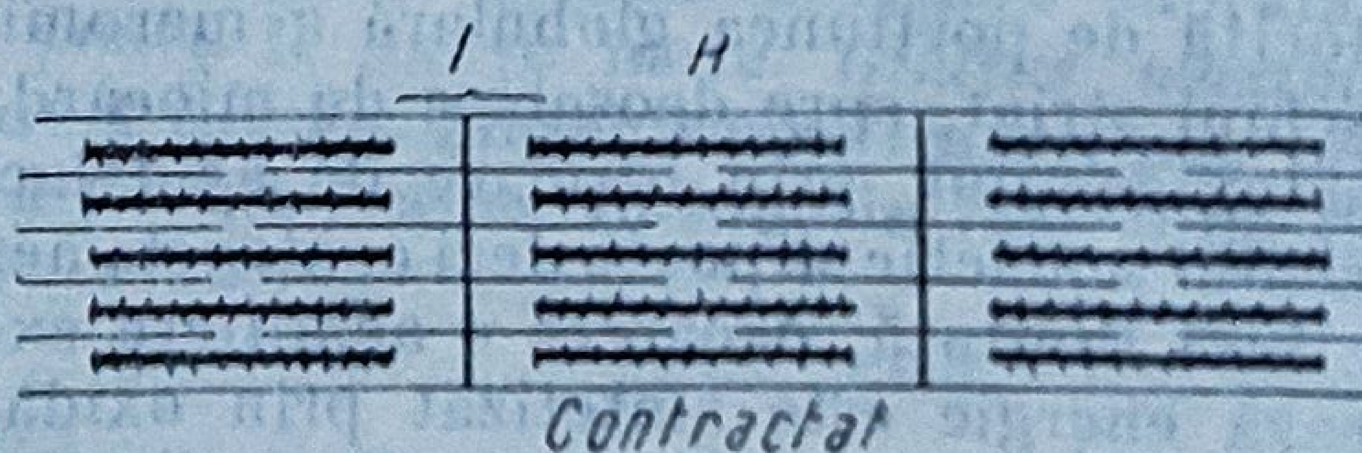


Fig. 8.2 — Starea de relaxare (sus) și contracție (jos) a fibrei musculare, în care banda H este diminuată.

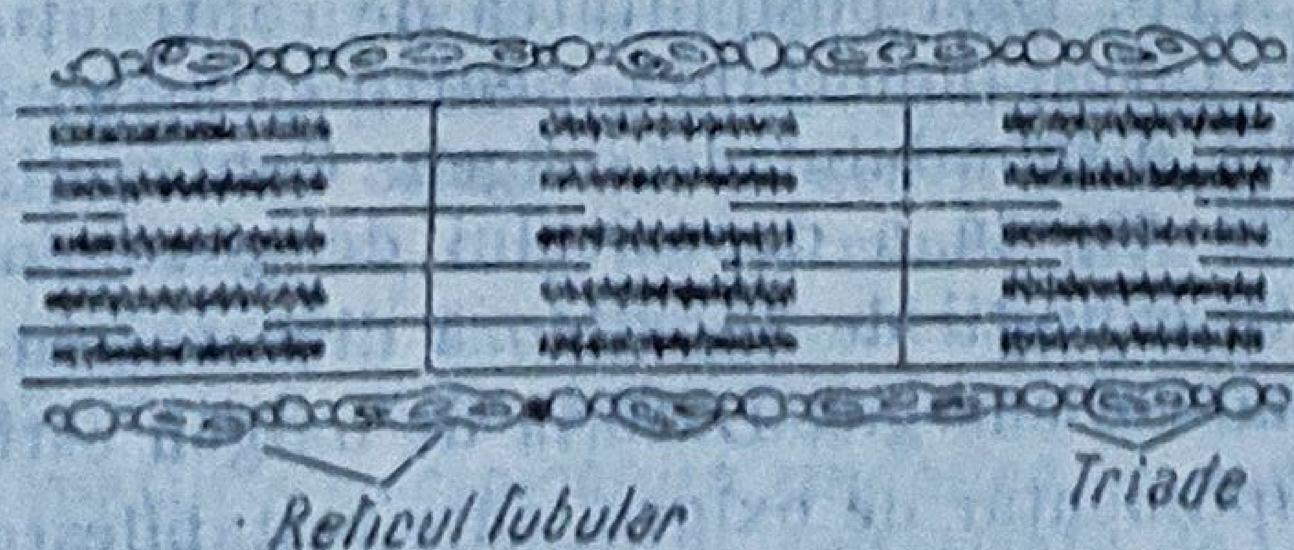


Fig. 8.3 — Reticulul sarcoplasmatic din jurul miofibrilei, cu triadele de vezicule din dreptul interdigitației actomiozinice. Vezicula mijlocie formează sistemul „T", prin care se transmite excitația.

Între musculatura striată scheletică și miocard există o serie de deosebiri. În miocard sistemul T se insinuează în regiunea liniei Z, formînd o diadă sau o triadă dacă secționarea a surprins odată cu sistemul T două cisterne alăturate. Miocardul, ce are o musculatură striată sincițială, este stimulat de *pace-maker*-ul intrinsec, în contrast cu excitația extrinsecă a mușchiului scheletic, care se transmite prin placa motorie, contracția fiind comandată de impulsul nervos. Miocardul, datorită prezenței țesutului embrionar, este neomogen. Reticulul sarcoplasmatic împreună cu sistemul T formează sistemul *sarco-tubular*. Reticulul sarcoplasmatic înconjoară ca un văl neregulat fiecare fibrilă din fibră.

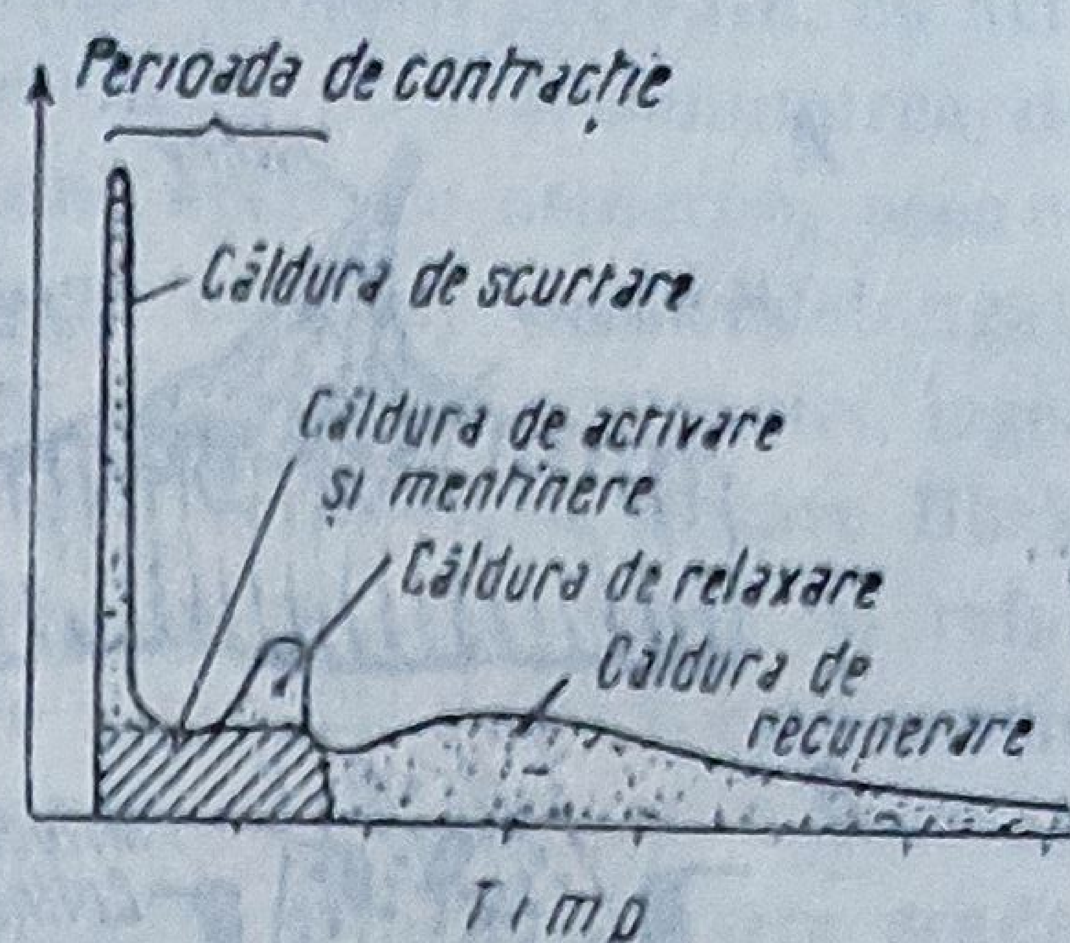
CONTRACȚIA MUSCULARA

Deși în ultimul timp s-au realizat progrese însemnate, structura musculară și mecanismul intim al contracției musculare este încă incomplet cunoscut. Contracția este inițiată de excitația propagată prin sistemul sarcotubular, din care, la nivelul sistemului T, se eliberează ioni de calciu ce determină cuplajul dintre excitație și contracție. Rolul ionilor de calciu rezultă din faptul că agenții chelatori (care fixează calciul și în general metalele bivalente) împiedică contracția și produc *relaxare* musculară. Din homogenatul muscular a fost extrasă o substanță, *factorul de relaxare*, cu același efect ca și agenții chelatori, conținut probabil în sistemul sarco-tubular, care ar sustrage calciul cursul contracției. Cuplajul excitație-contracție a fost explicat la un moment dat prin acest mecanism.

Cuplajul excitație-contracție se produce în realitate prin legarea Ca^{++} de troponina C și eliberarea de pe suprafața actinei a locului de legare a meromiozinei grele. În acest proces intervine ATP-aza conținută în porțiunea globulară din meromiozina grea, ca și în miocard. Ca^{++} are și alte roluri în contracția musculară. Ca^{++} nu este necesar pentru menținerea *in vitro* a contractilității și excitabilității musculaturii striate, spre deosebire de miocard, pentru care prezența lui este necesară. Deosebirea poate fi explicată prin lipsa platoului de depolarizare a mușchiului striat, fază a depolarizării care în miocard este realizată de pătrunderea de Ca^{++} prin canalele ionice.

Energia necesară pentru contracția musculară este furnizată de legăturile macroergice din ATP, transformarea lui prin hidroliză în ADP fiind mijlocită de porțiunea globulară a meromiozinei grele, care este o ATP-ază. Mușchiul striat, spre deosebire de miocard, se poate contracta un timp și în lipsa oxigenului, prin formare de acid lactic, pe care nu îl mai utilizează. Mușchiul scheletic se poate deci contracta aerob și anaerob. Contracția anaerobă este însă limitată, deoarece o acidifiere excesivă o afectează. ATP-ul ce furnizează energie este sintetizat prin oxidarea glucozei, din care rezultă un cîștig net de 38 moli de ATP. Prin glicoliza anaerobă, ce are ca produs final *acid lactic*, se formează doar 2 moli de ATP. Deși posibilitatea de contracție prin glicoliză anaerobă este limitată, este totuși importantă, pentru că asigură un efect ce depășește la un moment dat disponibilul de oxigen. Contracția anaerobă este limitată și prin epuizarea rapidă a depozitului de glicogen. O cantitate de ATP poate fi refăcută în condiții de anoxibioză din creatinfosfat (CP) care este un depozit muscular de energie. Datoria de oxigen este recuperată în repaus printr-un aport suplimentar de oxigen, care restabilește

Fig. 8.4 — **Producerea căldurii în cursul contracției musculare și al recuperării metabolice.**



prin ciclul Krebs calea aerobă, sau, printr-o reacție endergonică, reface depozitul de glicogen. Datoria de oxigen poate fi apreciată concret prin surplusul de oxigen fixat prin respirație după încetarea efortului. Acesta poate atinge o valoare de șase ori mai mare decît în condiții bazale.

Randamentul energetic. Energia rezultată din procesele metabolice din mușchi se transformă în contracție musculară și căldură. Eficiența mecanică a contracției este de 20—25% prin ridicarea unei greutăți și de zero în contracția izometrică cînd travaliul, ce este G × I, devine zero. Eficiența contracției depinde de viteza ei. Viteza maximă este realizată prin contracția liberă, fără împotrivire, care durează circa 1/20 secunde. Eficiența mecanică maximă este realizată printr-o viteză a contracției de 30% din cea maximă.

Căldura produsă de mușchi este neeficientă din punct de vedere al travaliului. *Căldura de repaus* este expresia metabolismului muscular bazal. Generează 50% din caloriile de repaus ale organismului. În timpul contracției se produce la început o cantitate suplimentară de căldură față de cea de repaus, *căldură inițială*, formată din căldura de contracție și de scurtare, proporțională cu distanța parcursă de extremitățile mușchiului. Revenirea mușchiului la poziția inițială este însoțită de *căldura de relaxare*. Urmează apoi *căldura de recuperare*, care rezultă din refacerea ATP-ului, la început mai mare decît cea inițială (fig. 8.4).

Forța contracției. Forța dezvoltată de contracția musculaturii scheletice este de circa 3—4 kg/cm² suprafață de secțiune. Avînd în vedere suprafața anumitor mușchi, forța dezvoltată poate fi foarte mare. *Gluteus maximus* poate dezvolta, de exemplu, o forță de 1 200 kg. Mușchii masticatori pot produce curent o forță în jur de o sută de kilograme, în funcție însă și de sistemul de pîrghii.

Joncțiunea neuro-musculară

Excitația este transmisă musculaturii prin joncțiunea neuro-musculară. Această joncțiune are o structură complexă, prin care se realizează o legătură intimă între cele două țesuturi. Axonul formează la acest nivel o prelungire, *călcîiul axonal*, care nu pătrunde prin sarcolemă, dar se invaginează, formînd în ea *jgheabul sinaptic*. Acesta prezintă și pliuri care-i măresc suprafața de contact (fig. 8.5). Între jgheaburile sinaptice și terminațiile nervoase există un spațiu — *despicătura sinaptică* — care conține lichid extracelular, în care se eliberează acetilcolina sintetizată de terminațiile nervilor somatici. Aceasta

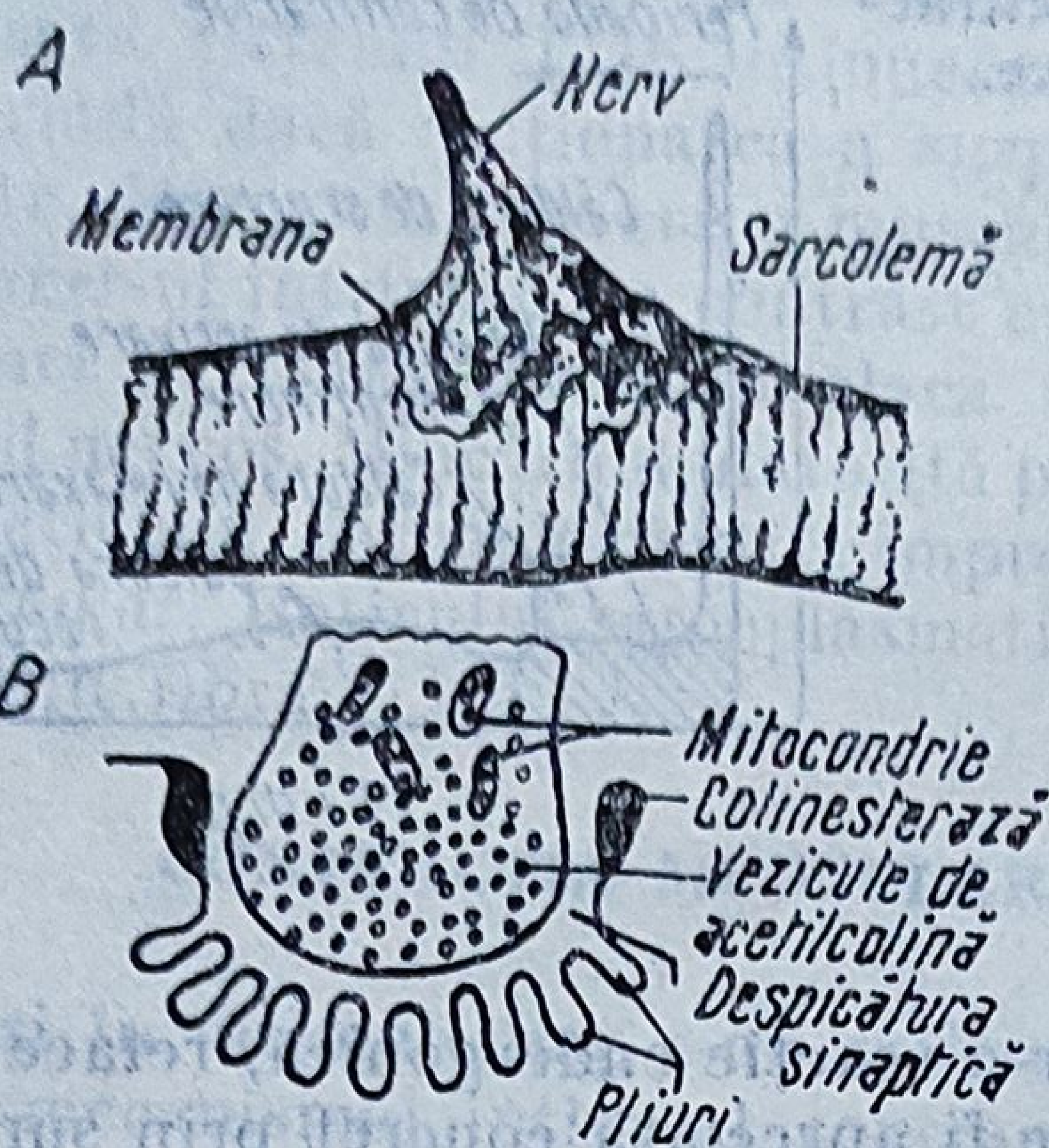


Fig. 8.5 — Joncțiunea neuro-musculară (A) și invaginarea călcîiului axonal în membrana fibrei musculare (B).

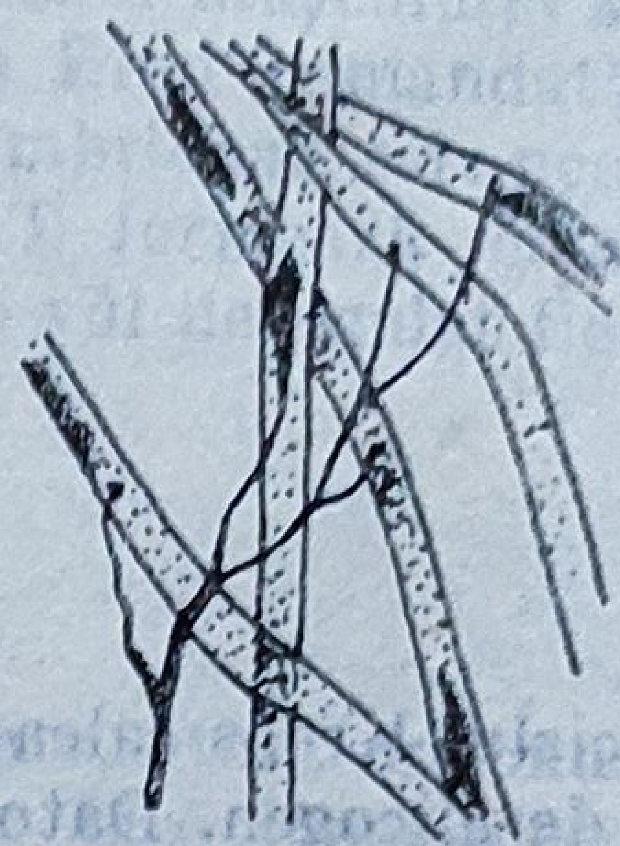


Fig. 8.6 — Unitatea motorie.

se acumulează în vezicule. Terminațiile nervoase prezintă numeroase mitocondrii, dovadă a proceselor energetice care intervin în sinteza acetilcolinei.

Acetilcolina permeabilizează sarcolema și permite pătrunderea ionilor de Ca din lichidul extracelular, generînd potențialul de acțiune. Acetilcolina este inactivată, în cîteva milisecunde, de colinesteraza din invaginația sarcolemală. Efectul acetilcolinei este astfel limitat. Fiecare descărcare de acetilcolină generează un impuls de excitație. Acetilcolina favorizează influxul de ioni din mediu, care provoacă un potențial inițial, *potențialul de placă terminală*, urmat de un potențial mai mare, amplificat, de acțiune. Excitația mai îndelungată, cu o frecvență mai mare de 150 impulsuri pe secundă, produce epuizarea depozitelor de acetilcolină și o contracție diminuată. Intervine astfel *oboseala* joncțiunii neuro-musculare, întîlnită însă foarte rar în condiții fiziologice. Oboseala apare mai devreme la nivelul centrilor nervoși superiori și medulari.

Unitatea motorie

Un singur motoneuron inervează mai multe fibre musculare. Motoneuronul și fibrele musculare aferentate poartă denumirea de unitate motorie (fig. 8.6). Cu cît un mușchi execută mișcări mai fine, cu atît un neuron inervează mai puține fibre.

Astfel, motoneuronii mușchilor laringieni inervează două-trei fibre musculare. În mușchii motori ai ochiului, un motoneuron inervează trei pînă la șase fibre, în timp ce numărul acestora este de 120—165 în mușchii extremităților (de pisică), unitatea motorie a mușchilor dorsali, ca și a altor mușchi posturali ai omului, conținînd probabil un număr mai mare de fibre (cca 600). Unitatea motorie a gastrocnemianului conține peste 200 fibre.

Fibrele musculare ale unei unități motorii nu sînt neapărat strict adiacente. Unitățile motorii se întrepătrund.

Efectul crescînd al activității musculare prin creșterea stimulului se datorește activării unui număr tot mai mare de unități motorii prin recrutarea lor

la nivelul medular. Cu cît crește numărul unităților motorii activate, cu atît crește și forța contracției musculare. Acest fenomen poartă denumirea de *sumare a unităților motorii*. Unitățile motorii sînt activate asincron, ceea ce dă întregului mușchi posibilitatea să se contracte un timp mai îndelungat, fără oboseală, cu o intensitate variabilă, aspect ce aparent contrazice legea „tot sau nimic", dar în realitate ea este respectată în parte de fiecare fibră.

În urma unor paralizii (după poliomielită), fibrele musculare își refac inervația cu ajutorul nervilor indemni, formîndu-se unități motorii care conțin însă un număr de 10—15 ori mai mare de fibre decît cele normale (unități macromotorii). Precizia mișcării produse de aceste fibre musculare scade, deficiența funcțională fiind totuși parțial compensată.

Fenomenele electrice

Potențialul de membrană. Potențialul electric de repaus al fibrei musculare este de —90 mV și este produs de distribuția inegală a ionilor de Na^+ și K^+. Depolarizarea este produsă de un influx puternic de Na care scade polarizarea la o valoare critică de —50 mV, urmată de contracție. Potențialul de activare are o valoare de circa 130 mV, în interiorul membranei devenind egal cu +40 mV. Potențialul de repaus se restabilește apoi printr-un eflux de K^+ (fig. 8.7).

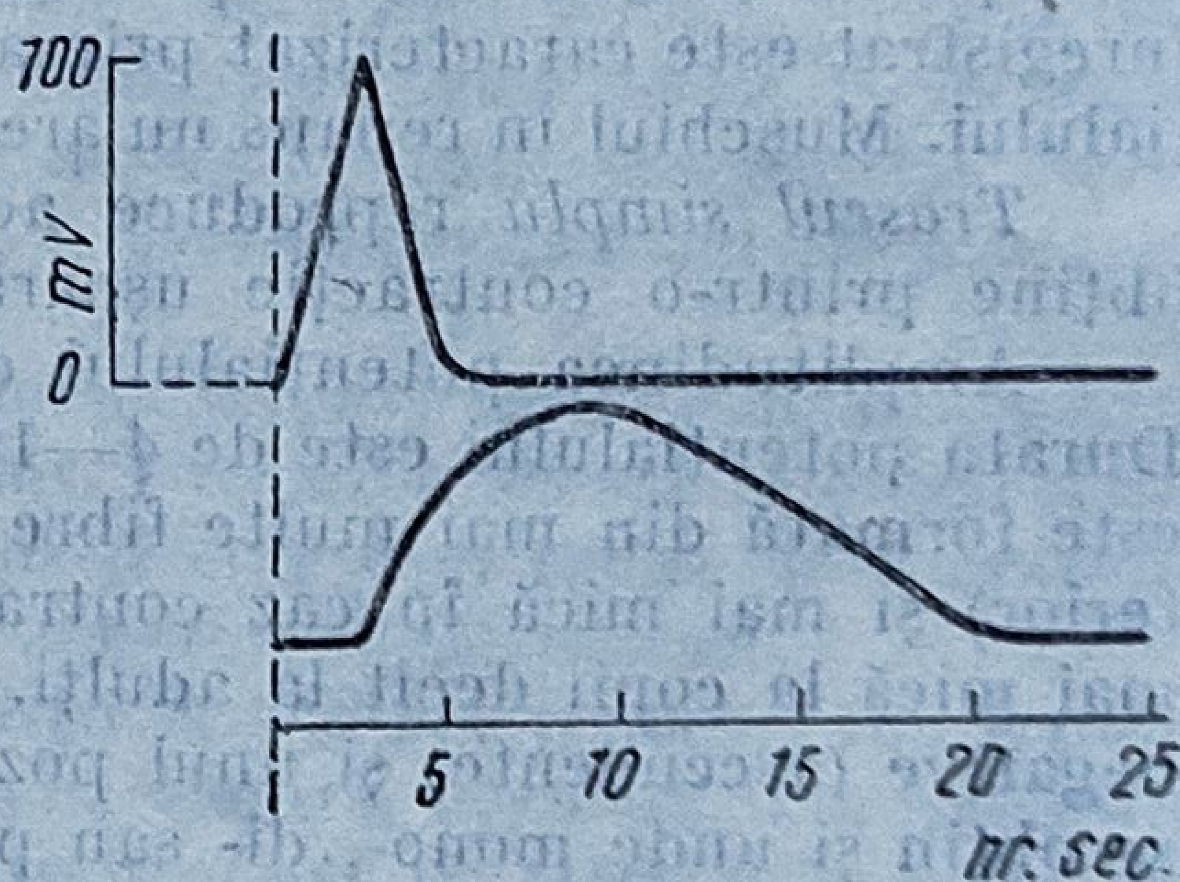


Fig. 8.7 — Răspunsul electric (sus) și mecanic (jos) al fibrei musculare striate la un singur stimul. Riposta mecanică întîrzie cu aproximativ 2 ms față de cea electrică.

Activarea este produsă de acetilcolină, care depolarizează membrana. Efectul ei este rapid abolit de colinesterază. Potențialul de acțiune durează 2—4 ms. Acesta este condus de-a lungul fibrei cu o viteză de circa 5 cm/sec. Faza de stimulare este urmată de o perioadă refractară absolută (1—3 ms), în care fibra nu mai răspunde la excitație. Perioada refractară absolută este prezentă în timpul fazei ascendente a potențialului de acțiune și un timp din cea descendentă. Fibrele musculare au un prag de excitabilitate diferită. Fiecare se contractă total la un stimul liminal. Cu creșterea intensității stimulului se contractă mai multe fibre. Potențialul de acțiune cules din întregul mușchi este astfel, pînă la o anumită valoare, direct proporțional cu intensitatea stimulului.

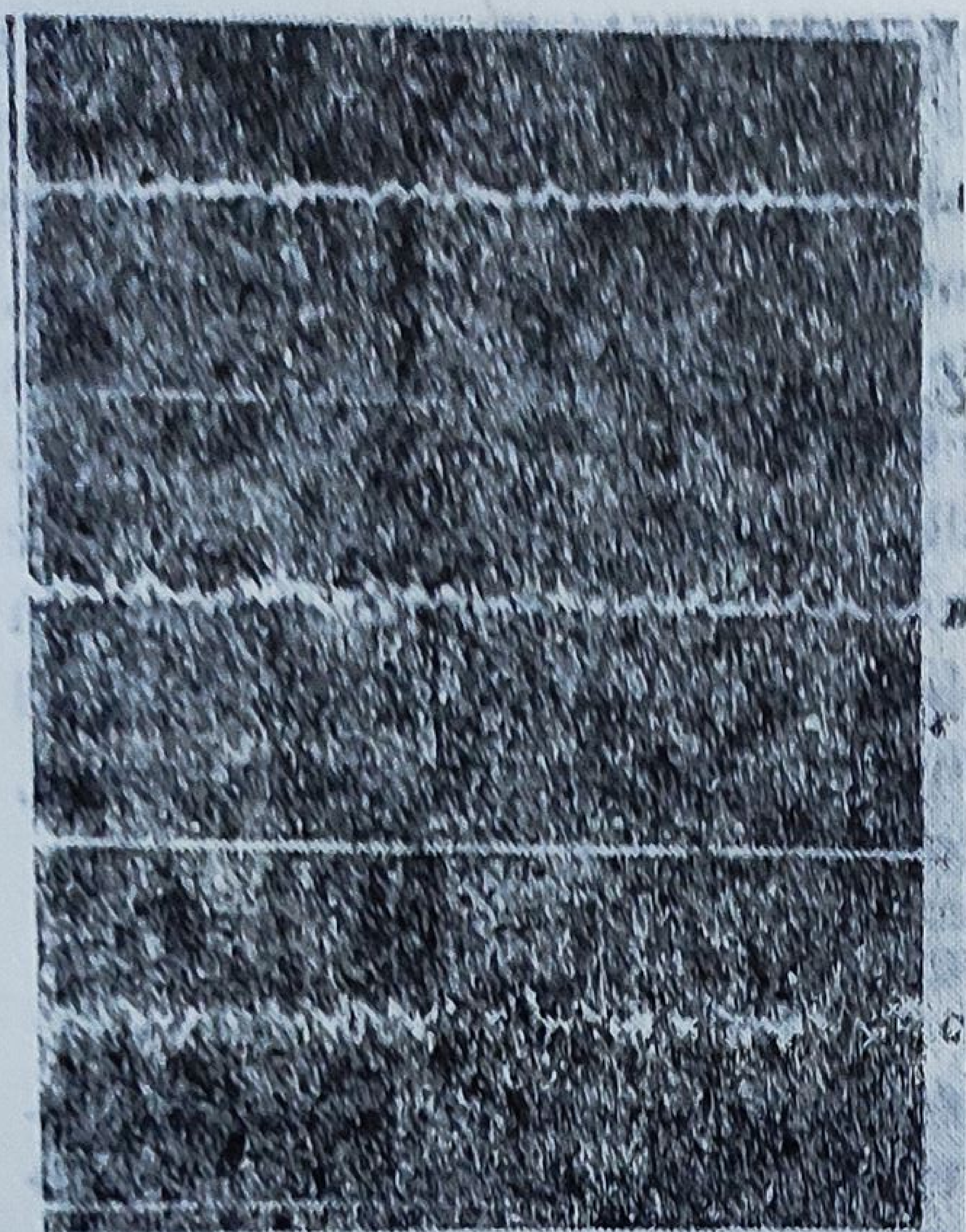


Fig. 8.8 — Electromiogramă : A — contracție slabă ; descărcarea unei singure unități motorii ; B — contracție medie : descărcarea mai multor unități motorii (crește frecvența potențialelor de acțiune) ; C — contracție puternică : descărcare a numeroase unități motorii (frecvență foarte mare a potențialelor de acțiune). Intervalul dintre linii — 20 de milisecunde.

Electromiograma. Electromiograma (fig. 8.8) reprezintă activitatea electrică a mușchiului înregistrată cu un oscilograf catodic. Curenții se culeg cu electrozi de suprafață sau implantați în mușchi. Ultima metodă permite înregistrarea activității electrice dintr-o simplă unitate motorie. Traseele înregistrate pot fi de mai multe tipuri : *simplu, intermediar* și *de interferență*. Traseul înregistrat este caracterizat prin amplitudinea, durata, forma și ritmul potențialului. Mușchiul în repaus nu are activitate electrică, traseul fiind izoelectric.

Traseul simplu reproduce activitatea unei singure unități motorii. Se obține printr-o contracție ușoară de postură.

Amplitudinea potențialului de unitate motorie este de 300—500 μV. Durata potențialului este de 4—16 ms, fiind mai mare dacă unitatea motorie este formată din mai multe fibre (9—16 ms pentru deltoid și gambierul anterior) și mai mică în caz contrar (4—7,5 ms pentru mușchii faciali). Este mai mică la copii decît la adulți. Este de obicei trifazică, cu două accidente negative (ascendente) și unul pozitiv, sau invers. Printr-o tehnică deficitară se obțin și unde mono-, di- sau polifazice. Ritmul este de 4—12/sec.

Traseul intermediar este produs printr-o contracție mai puternică. Aspectul lui trădează activitatea unor curenți din unități motorii învecinate.

Traseul de interferență se obține printr-o contracție maximală. Pe el nu se disting elemente de activitate a unei singure unități motorii. O descărcare maximă traduce ritmul Piper, cu unde sinusoidale cu o frecvență de 45—60/sec, interpretate ca rezultat al sincronizării motoneuronilor spinali.

Aspectul electromiogramei nu are corespondent în diferite potențiale de fibră obținute *in vitro*.

Secusa și tetanosul

Secusa este contracția mușchiului la un stimul unic. Răspunsul la un stimul unic prezintă fenomene electrice și mecanice distincte, dar legate printr-o relație de cauzalitate. Fenomenele electrice se produc cu 2 ms înaintea celor mecanice. Contracția începe înainte de dispariția manifestărilor

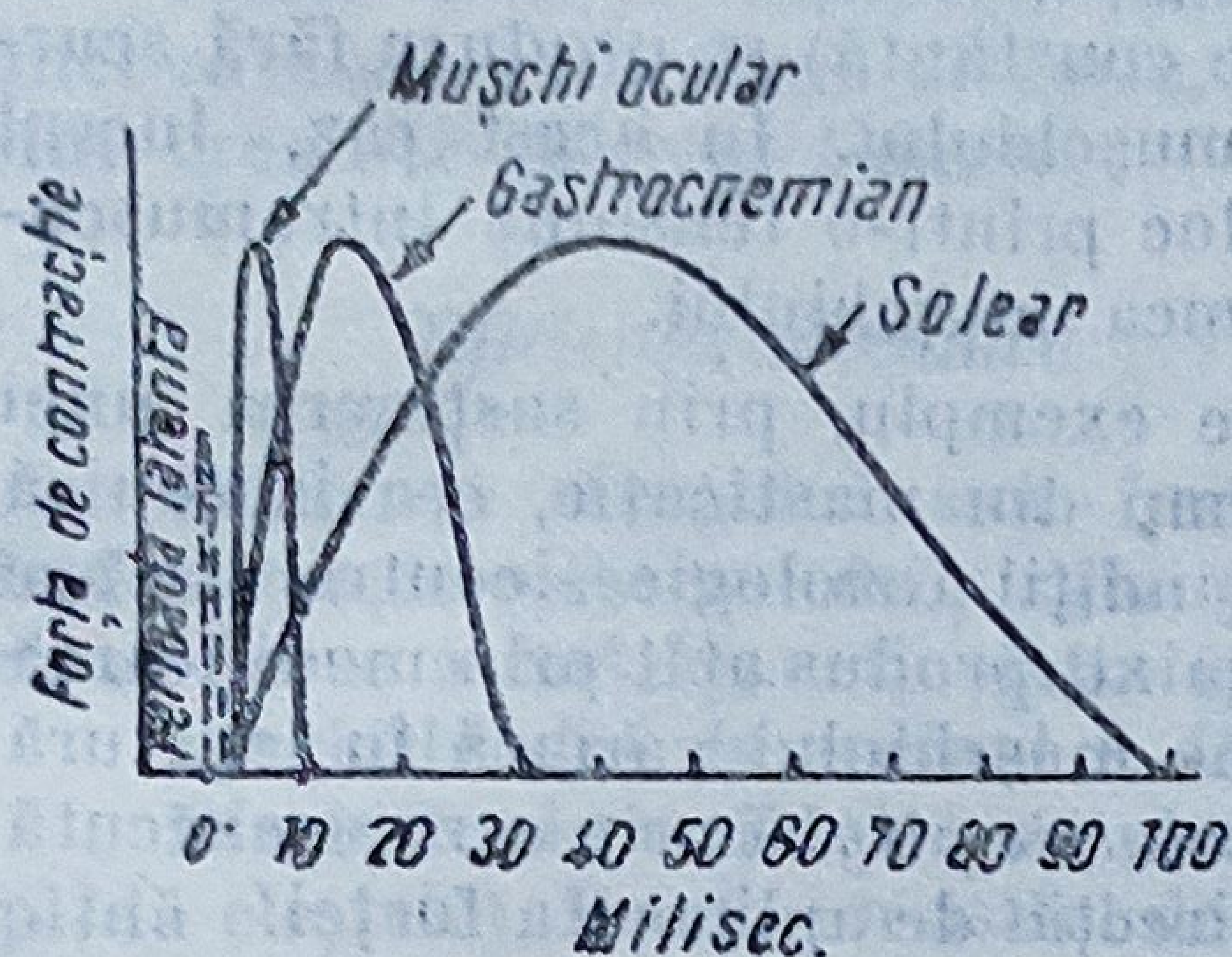


Fig. 8.9 — Durata contracţiei (izometrice) la diferite tipuri de muşchi de mamifer, precedată de perioada lentă.

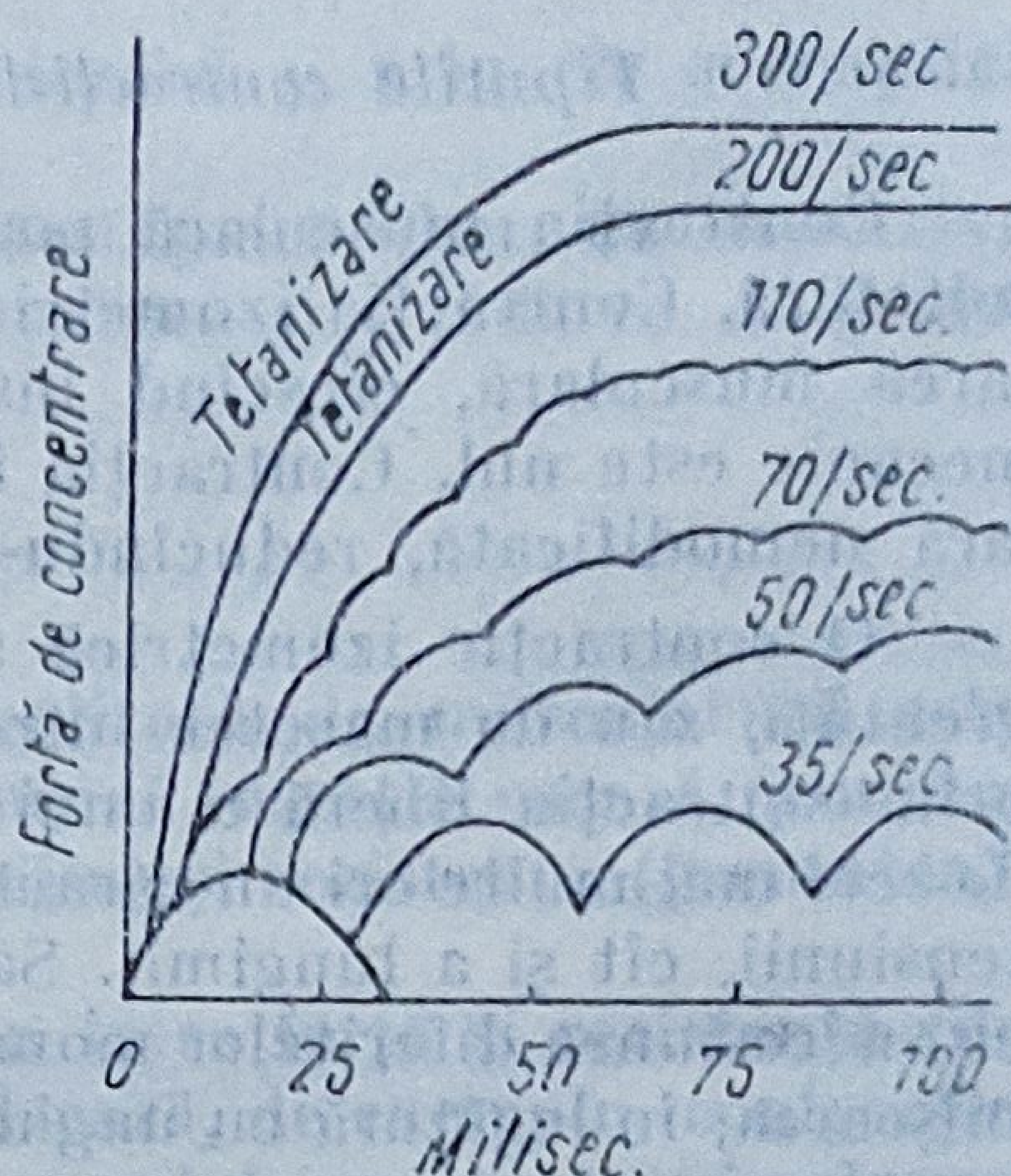


Fig. 8.10 — Trecerea treptată de la secusă la contracţia tetanică prin creşterea frecvenţei stimulului.

electrice. Intervalul dintre aplicarea sistemului şi apariţia efectului mecanic poartă denumirea de *perioadă latentă*. Secusa este formată dintr-o fază de contracţie (scurtarea muşchiului sau creşterea tensiunii) şi una de relaxare. Studiul secusei prin contracţia izometrică este mai avantajos, deoarece printr-o contracţie izotonică se obţine un postefect de relaxare. Secusa fiziologică este în realitate un amestec de contracţie izometrică şi izotonică. Secusa are o durată variabilă, în funcţie de importanţa muşchiului. Secusa musculaturii oculare durează circa 10 ms, a gastrocnemianului 30 şi a solearului 100 ms (fig. 8.9).

La o durată a secusei de 100 ms, perioada latentă este de 10 ms, faza de scurtare de 40 ms şi cea de relaxare de 50 ms. Perioada latentă este mai scurtă dacă excitaţia, se aplică direct pe muşchi şi este mai lungă dacă se aplică pe nerv, pentru că există o întîrziere la nivelul plăcii motorii.

Secusa musculară survine rar în condiţii fiziologice (clipitul sau frisonul care este o succesiune de secuse). Contracţia fiziologică, normală, a musculaturii striate este *contracţia tetanică*. Aceasta este produsă de stimuli în serie care determină o contracţie continuă, de durată. În laborator se poate obţine o trecere treptată de la secusă la contracţia tetanică prin aplicarea unor stimuli din ce în ce mai frecvenţi (fig. 8.10). Crescînd frecvenţa stimulilor peste o anumită limită, se produce un răspuns adiţional, printr-un fenomen de *sumaţie* prin care contracţiile izolate fuzionează. Contracţia tetanică se realizează prin faptul că mecanismul contractil nu are o perioadă refractară, ca excitabilitatea. Perioada refractară a excitabilităţii este prea scurtă, restabilirea ei survenind înainte ca faza de contracţie a fibrei musculare să fie terminată. Cu cît este mai mare frecvenţa stimulilor, cu atît este şi contracţia mai mare. Tensiunea dezvoltată de contracţia tetanică este de circa patru ori mai mare decît cea a secusei.

Frecvenţa minimă necesară pentru a produce o contracţie tetanică, *frecvenţa critică*, variază în funcţie de durata secusei musculare. La o durată a acesteia de 10 ms, sumaţia este produsă de o frecvenţă de peste 100 stimuli/sec.

Tipurile contracției musculare

Contracția musculară poate realiza două tipuri extreme: izometrică și izotonică. Contracția izometrică (cu lungime constantă) se produce fără scurtarea musculară, crescînd însă tensiunea mușchiului. În acest caz, lucrul mecanic este nul. Contracția izotonică are loc printr-o tensiune intramusculară nemodificată, reducîndu-se însă lungimea mușchiului.

O contracție izometrică se produce, de exemplu, prin susținerea unei greutăți, sau de maseter într-un anumit timp din masticație, cea izotonică prin contracția liberă a unui mușchi. În condiții fiziologice, contracția are de cele mai multe ori un caracter *auxotonic*, mixt, produs atît prin modificarea tensiunii, cît și a lungimii. Sarcina ce revine mușchiului variază în legătură cu succesiunea diferitelor momente ale *sistemului de pîrghii* prin care se execută mișcarea, în legătură cu unghiul format și direcția de aplicare a forței.

Relația dintre lungimea mușchiului și forța contracției

Raportul dintre tensiunea de repaus și activitatea mușchiului poate fi urmărit dacă se stimulează un mușchi pornind de la diferite valori ale tensiunii de repaus, realizate printr-o alungire variată. Mușchiul dezvoltă o tensiune activă, care, pînă la o limită, este cu atît mai mare cu cît alongația de repaus a fost mai mare. Crescînd însă întinderea în repaus a mușchiului peste o anumită limită, tensiunea activă de contracție scade. Punctul de extensie prin care activarea produce o *tensiune activă maximă* corespunde cu poziția fiziologică de repaus a mușchiului striat și se numește din această cauză *lungimea de repaus*. În aceste condiții, actina și miozina prezintă o relație spațială optimă.

Există o anumită limită, peste care extinderea musculară provoacă ruperea fibrei. Aceasta se întîmplă cînd extinderea și lungimea mușchiului sînt de aproximativ trei ori mai mari decît lungimea de echilibru (lungimea lui cînd este detașat de inserțiile musculare).

Dacă un mușchi este prea extins, filamentele de actină și miozină se distanțează și contracția nu se mai produce. Dacă filamentele de miozină sînt prea apropiate de linia Z, forța de contracție este de asemenea redusă. Între aceste două extreme există o situație optimă (fig. 8.11) — lungimea de

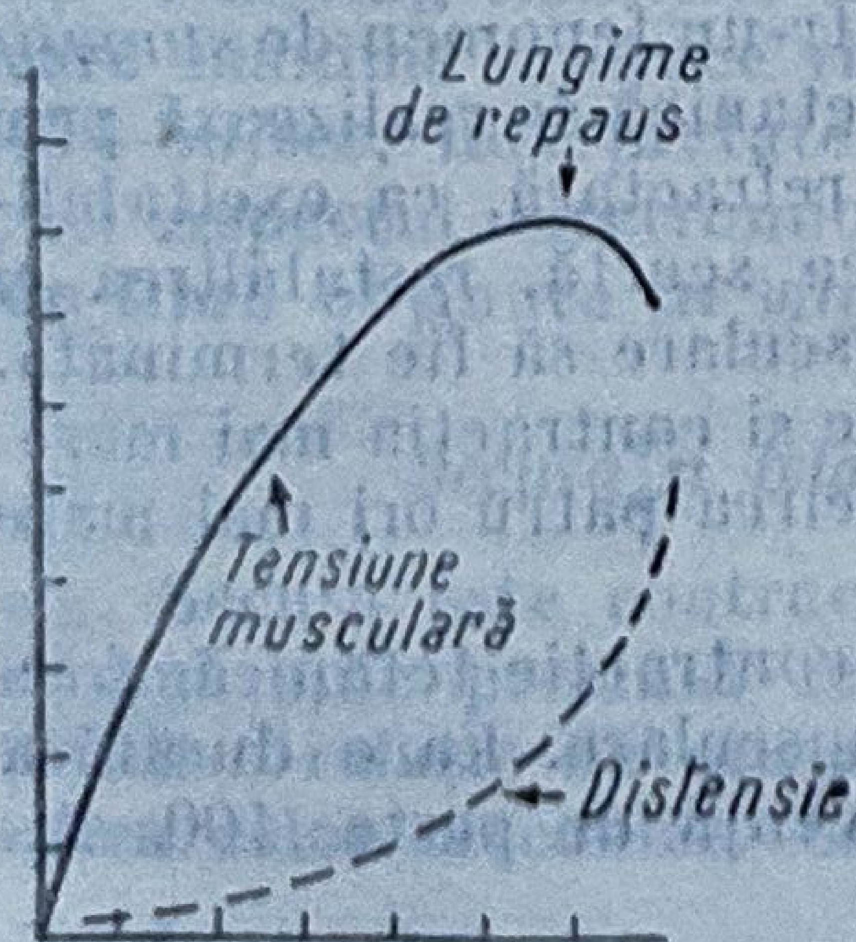


Fig. 8.11 — Forța contracției musculare sporește treptat prin creșterea elongației inițiale a fibrei musculare pînă la o valoare optimă, denumită lungimea de repaus.

echilibru. Relații asemănătoare există și în miocard și prin ele se explică legea inimii Starling.

Viteza de contracție este maximă dacă se desfășoară liber, nu împotriva unei sarcini. În această situație, consumul de oxigen și scindarea ATP-ului sînt crescute (efectul Fenn).

Eficiența mecanică

Eficiența mecanică sau forța efectivă realizată de musculatură este în funcție de sistemul de pîrghii pe care îl formează inserția osoasă (punctul de aplicare a forței), articulația (punctul de sprijin) și rezistența (greutatea).

Pîrghiile sînt de ordinul I, II și III.

Pîrghiile de ordinul I au punctul de sprijin între forță și rezistență (de pildă cleștele). Printr-un astfel de sistem se realizează, de exemplu, contracția musculaturii cefei, aceasta formînd împreună cu craniul (rezistența) și coloana vertebrală (punctul de sprijin) o pîrghie de ordinul I.

Pîrghiile de ordinul al II-lea au punctul de rezistență între punctul de aplicare al forței de sprijin (ex. spărgătorul de nuci). În organism, o asemenea pîrghie este realizată de inserția tendonului Achile, prin care se aplică forța musculară, rezistența este greutatea corpului și vîrful piciorului este punct de sprijin.

În pîrghiile de ordinul al III-lea, forța este aplicată între sprijin și rezistența (pensa medicală). În organism este realizată de articulația cotului (punct de sprijin), inserția bicepsului pe radius (punct de aplicare a forței) și de greutatea ridicată în mînă (rezistență).

Prin pîrghiile de diferite tipuri, forța efectivă de contracție are o valoare diferită decît cea dezvoltată de contracția musculaturii în sine. Pîrghia de ordinul I, de exemplu, poate realiza o forță mai mare decît cea dezvoltată de contracția musculară propriu-zisă, în măsura în care distanța dintre punctul de sprijin și cel de aplicare a forței este mai mare decît cea dintre punctul de sprijin și rezistență. Pentru pîrghia de ordinul al II-lea forța dezvoltată este cu atît mai mare cu cît distanța dintre rezistență și forță este mai mare decît cea dintre punctul de sprijin și rezistență.

Oboseala musculară

Contracția frecventă sau prelungită provoacă oboseală. Aceasta se manifestă într-un prim stadiu prin scăderea forței, iar într-unul mai avansat, prin *contractura fiziologică.*

Slăbirea contracției este produsă de epuizarea rezervelor energetice. Contractura constă în dispariția relaxării. Apare într-un stadiu mai avansat de oboseală și este produsă de deficitul în ATP, așa cum rezultă din faptul că inhibarea hidrolizei ATP-ului cu anumite substanțe produce înmuierea și relaxarea mușchiului contractat. Dacă un mușchi este stimulat *in vitro* în mod repetat, el răspunde inițial printr-o contracție urmată de o relaxare rapidă. În măsura în care sinteza ATP-ului devine deficitară, faza de relaxare se prelungește pînă cînd mușchiul rămîne contractat. Contracutra este favorizată de acidifiere. Irigarea mușchiului cu o soluție acidă o grăbește iar cu o soluție alcalină întîrzie. Oboseala apare mai repede cînd crește travaliul muscular. Catecolaminele, prin efectul lor glicogenolitic, întîrzie sau înlătură

oboseala, fapt de a fost sesizat prin fenomenul Ghineținski-Orbeli, care constă în înlăturarea oboselii prin stimularea simpatică. Activarea fosforilazei pe care o provoacă catecolaminele favorizează sinteza ATP-ului.

La om oboseala musculară poate fi studiată cu ajutorul unor aparate, ca ergograful Mosso, prin care poate fi înregistrată contracția mușchilor miinii.

Un mecanism asemănător cu contractura fiziologică este rigiditatea cadaverică (*rigor mortis*), care constă în contractura tuturor mușchilor cadavrului la cîteva ore după moarte, în ciuda absenței potențialelor de acțiune. Această contractură durează 15—25 ore și dispare datorită degradării proteinelor; se produce prin dispariția ATP-ului necesar pentru relaxarea musculară.

Hipertrofia și atrofia mușchilor striați

Activitatea musculară intensă și repetată produce hipertrofia mușchilor, aceștia crescînd în greutate atît datorită dezvoltării cantității de filamente contractile cît și a depozitului de rezerve energetice, glicogen și ATP.

Hipertrofia musculară se produce mai rapid prin exerciții de contracții izometrice puternice de cîteva minute pe zi (de scurtă durată) decît printr-o activitate musculară de durată, de intensitate redusă.

Lipsa de activitate musculară produce *atrofia*. Prin imobilizarea unui membru, volumul muscular poate fi redus la jumătate într-o lună sau două. Denervarea musculară produce o atrofie progresivă, proces ireversibil pentru unele fibre după patru luni. Mușchii sînt supuși unui proces de infiltrare fibro-grăsoasă. Atrofia poate fi prevenită prin stimulări electrice puternice. Imobilizarea mușchilor în poziție flexată dintr-un motiv sau altul provoacă o *scurtare musculară*, greu de combătut chiar prin exerciții pasive. Imobilizarea îndelungată a mușchilor poate astfel determina uneori o poziție contorsionată.

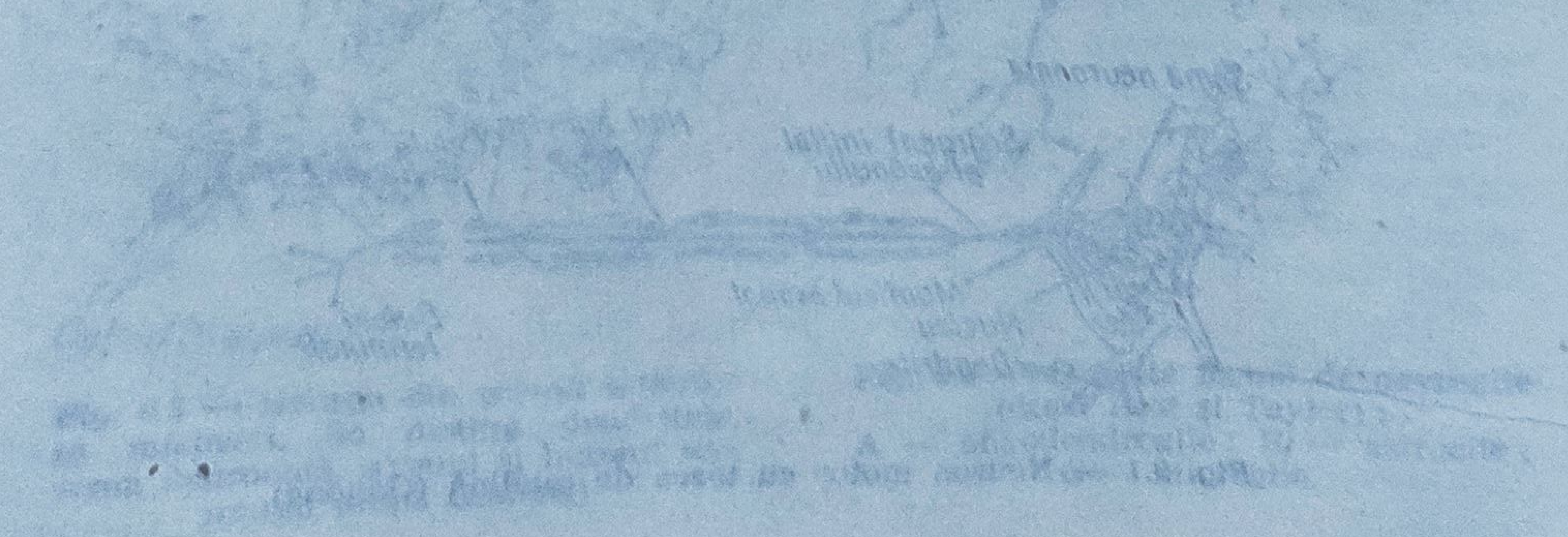
MUSCULATURA NETEDĂ

Musculatura netedă nu are striații vizibile ca cea striată (somatică și miocard). Ea poate fi *sincițială* sau *nesincițială*, formată din mai multe unități funcționale.

Musculatura viscerală este sincițială. Face parte din pereții organelor cavitare (stomac, intestin, vezicula biliară, vezică urinară, colecist, uter, ureter). Fibrele acestei musculaturi sînt în contact prin membranele celulare comune. Sînt inervate pe cale vegetativă prin fibre care nu au terminații directe, cu care vin probabil în contact prin discontinuități ale tecii Schwann, unde se găsesc vezicule sinaptice. Au un reticul sarcoplasmatic slab dezvoltat. Potențialele de repaus, de cca —50 mV sînt mai puțin stabilizate. Caracterul lor depinde de țesut. Pe tractul digestiv sînt caracterizate prin unde lente sub formă sinusoidală și vîrfuri de potențiale urmate de contracții. Contracția este produsă în zona tubulară a tractului digestiv de stimuli colinergici și inhibată de cei simpatici (prin catecolamine). Sfincterele „adevărate" răspund invers. În afară de acești mediatori „clasici", musculatura netedă este influențată de o multitudine de mediatori peliptidergici, cu acțiune variată. Activitatea musculaturii netede digestive are o mare autonomie, prezen-

tînd un sistem nervos intrinsec. Musculatura netedă digestivă răspunde și la stimuli mecanici. Aceleași caractere funcționale apar în alte țesuturi, cu o reglare însă mai simplă. Activitatea musculaturii netede din tractul digestiv, ducte biliare ș.a. a fost prezentată la capitolele respective. Musculatura netedă de tip visceral posedă un tonus postural, adică are proprietatea de a și-l adapta la conținut, ca detrusorul sau musculatura gastrică. Reacționează astfel mai mult sau mai puțin ca un țesut vîscos. Relațiile lungime/tensiune/forță de contracție sînt astfel prin această plasticitate estompate.

Musculatura netedă din vasele sanguine și iris este formată din unități, nu este sincițială, avînd astfel posibilitatea de a reacționa gradat. Este susceptibilă, prin inervație locală, la acțiunea mediatorilor vegetativi.



9. SISTEMUL NERVOS

NEURONUL

Sistemul nervos integrează organismul în mediu și reglează funcțiile organelor. El coordonează astfel activitatea organismului.

Unitatea funcțională a sistemului nervos este reflexul, realizat prin neuroni. Numărul neuronilor din sistemul nervos al organismului omenesc este de 10—14 miliarde.

Un neuron este format dintr-un corp — *soma* — și prelungiri, denumite *dendrite*, și cilindracși sau *axoni*. Axonii sînt prelungirile prin care excitația pleacă, iar dendritele, acelea care vin la somă. Soma este alcătuită dintr-un nucleu, cu unul sau doi nucleoli, și citoplasmă, care conține neurofibrile, corpusculi tigroizi Nissl, mitocondrii, sediul proceselor energetice, reticul endoplasmatic și aparat Golgi. Citoplasma conține o mare cantitate de ARN, care intervine în sintezele proteice și, probabil, în procesele de acumulare a informațiilor. Reticulul endoplasmatic se extinde de-a lungul axonului, avînd un rol în conducerea impulsului. Axonul părăsește soma printr-o regiune denumită *monticul axonal* (fig. 9.1) și la mică distanță este învelit de teaca de mielină, care dispare la capăt. Axonul conține axoplasmă învelită de o membrană. Teaca de mielină este formată de celulele Schwann, care se înfășoară în jurul axonului de mai multe ori. Teaca de mielină conține sfingomielină, ce este izolatoare. Învelișul de mielină se întrerupe la nivelul strangulațiilor

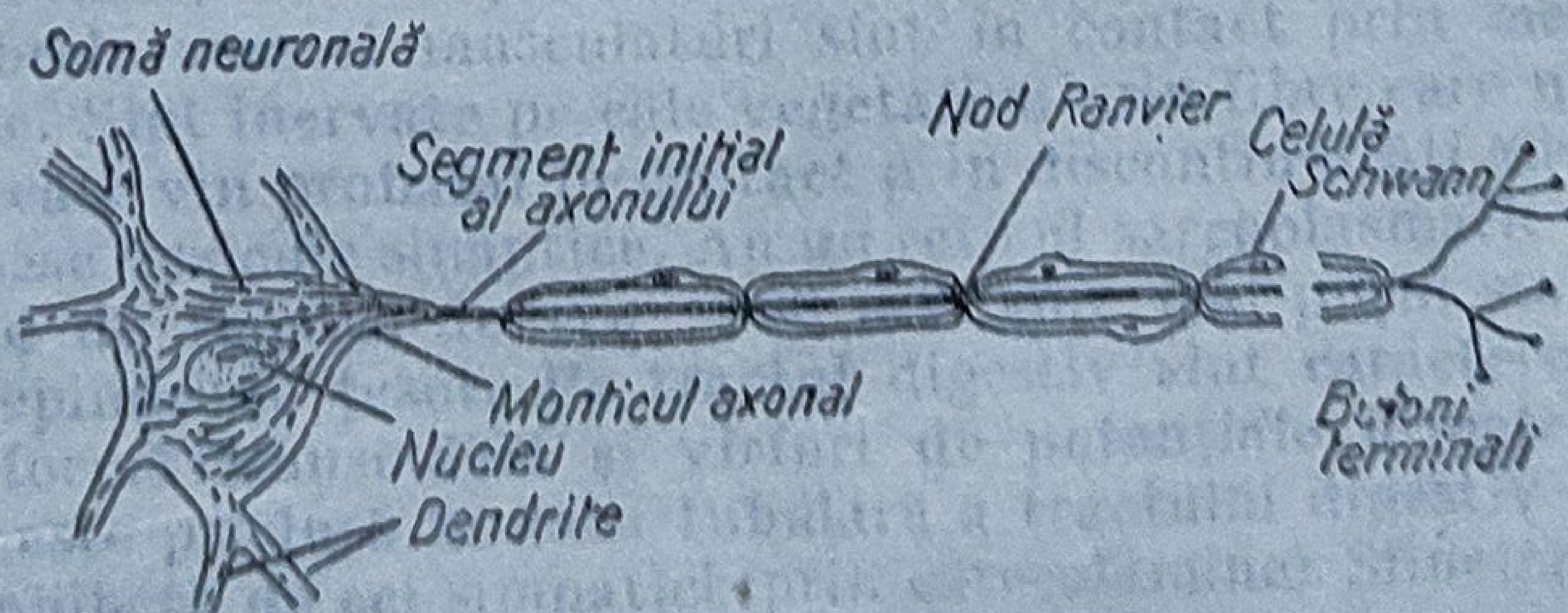
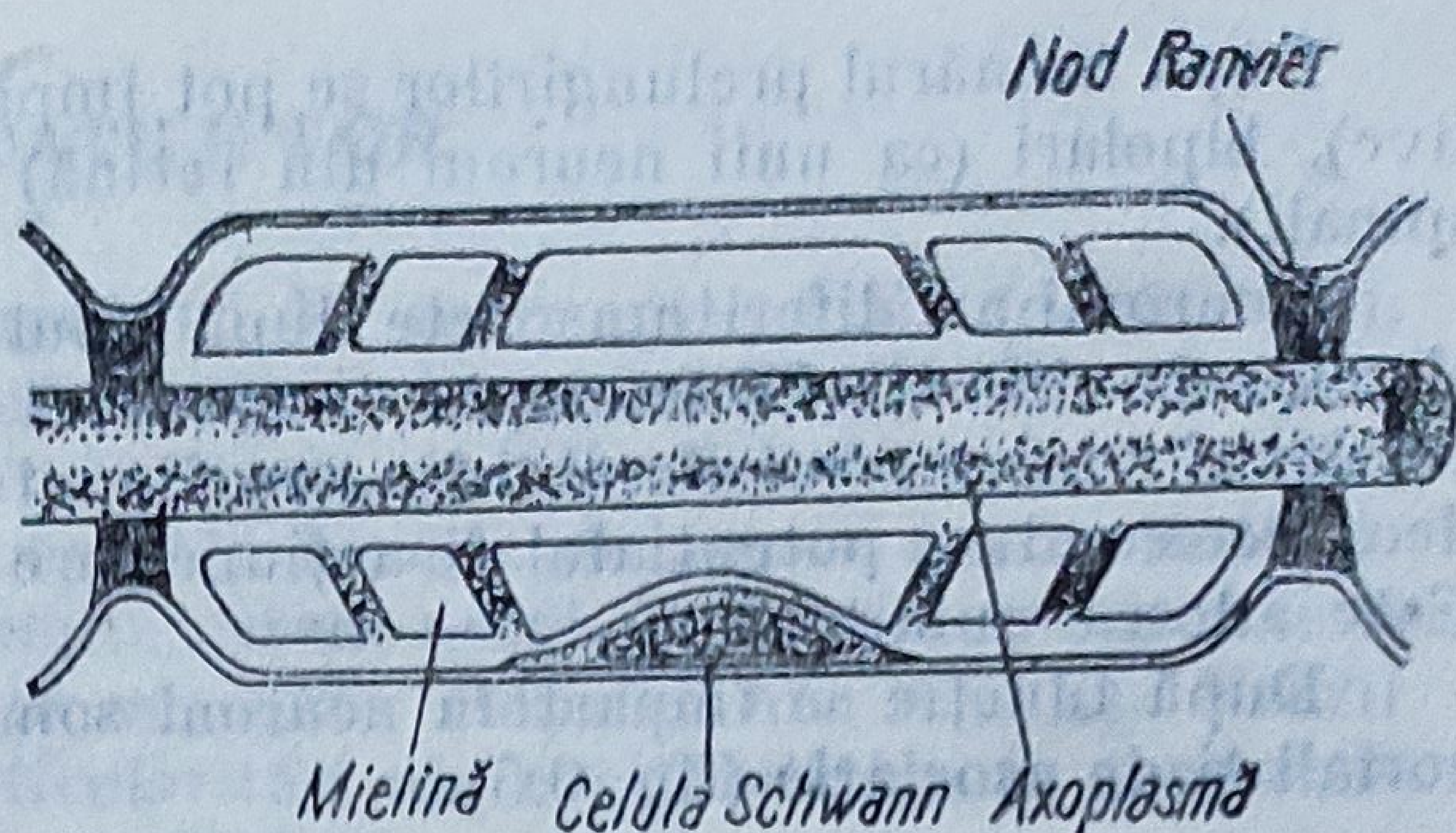


Fig. 9.1 — Neuron motor cu teaca de mielină (Ganong).

Fig. 9.2 — Detaliu din fibra de mielină cu celulă Schwann.



Ranvier (fig. 9.2) aproximativ din mm în mm. Există și axoni fără teacă de mielină. Ei conduc impulsurile mai încet.

Capătul liber al axonului vine în contact prin butonii terminali (fig. 9.3) cu corpul sau dendritele următorului neuron sau se termină într-un organ efector. După o terminologie mai nouă, pentru că axonii nu se termină doar pe dendrite, se desemnează ca somă dendritică întreaga suprafață receptoare.

Soma neuronală este localizată în substanța cenușie (în scoarță și alți nuclei cerebro-spinali, în măduva spinării) și în ganglionii vegetativi, iar prelungirile, în substanța albă din sistemul nervos sau formează nervii.

În sistemul nervos există și celule gliale (nevroglia), de diferite forme (astrocite, microglie, oligodendroglie) (fig. 9.4), de circa zece ori mai numeroase decît neuronii, cu rol de izolare și de substrat metabolic. Prezintă mișcări proprii (contracții ritmice) și transportă substanțele nutritive în neuron. Prin echipamentul lor enzimatic sînt generatoare de energie.

Clasificare. Neuronii prezintă aspecte diferite, în legătură cu funcția pe care o îndeplinesc. Ei pot fi clasificați după dimensiuni în neuroni mari (celulele mari din coarnele anterioare ale măduvei, cu prelungiri axonale pînă la 1,5 m), mijlocii (de exemplu, celulele corticale din straturile II și IV) și mici (de exemplu, neuronii de asociație din talamus).

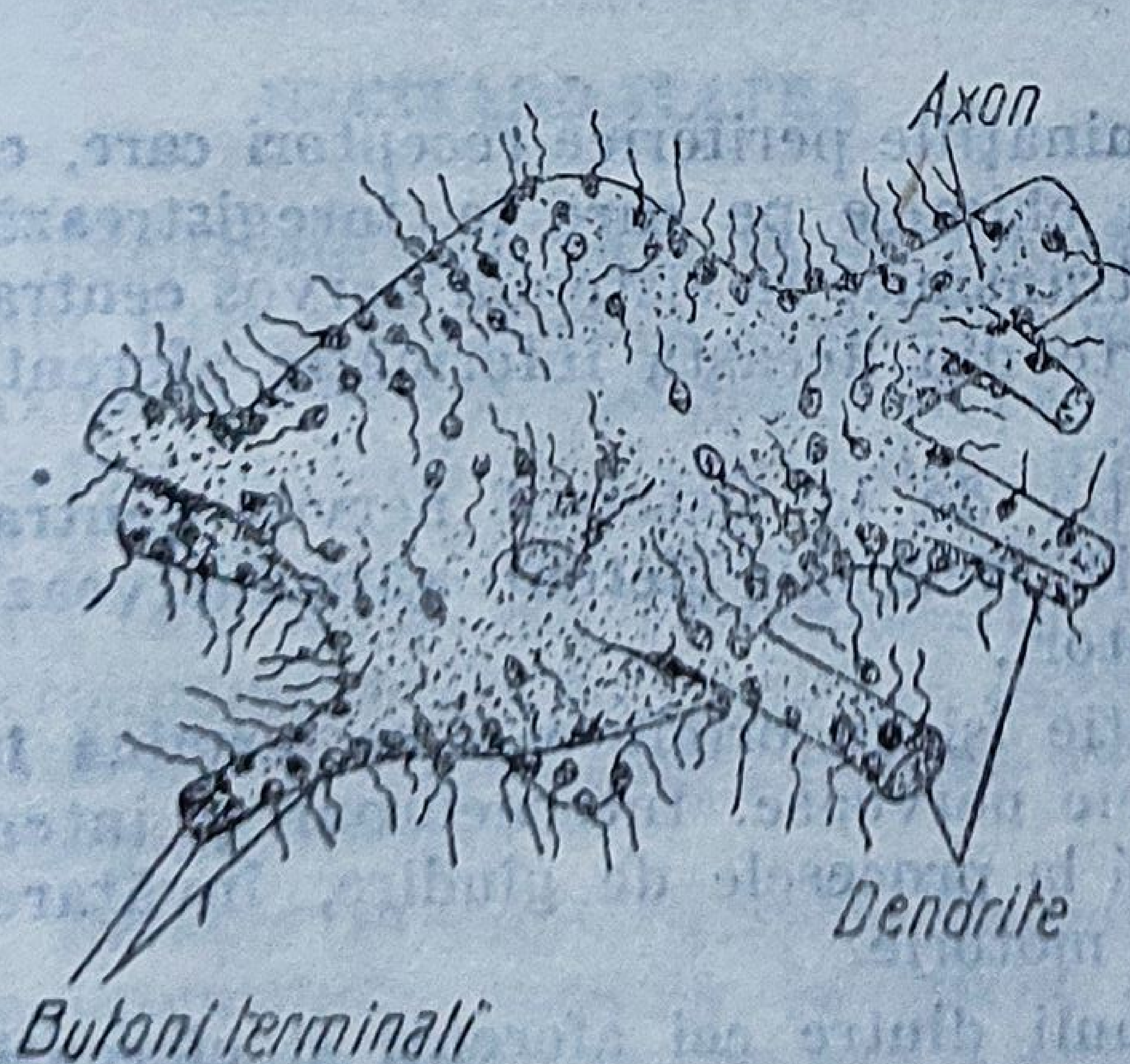


Fig. 9.3 — Neuron din cornul anterior al măduvei. Se disting dendritele, soma neuronală, axonul și butonii terminali (după Ganong).

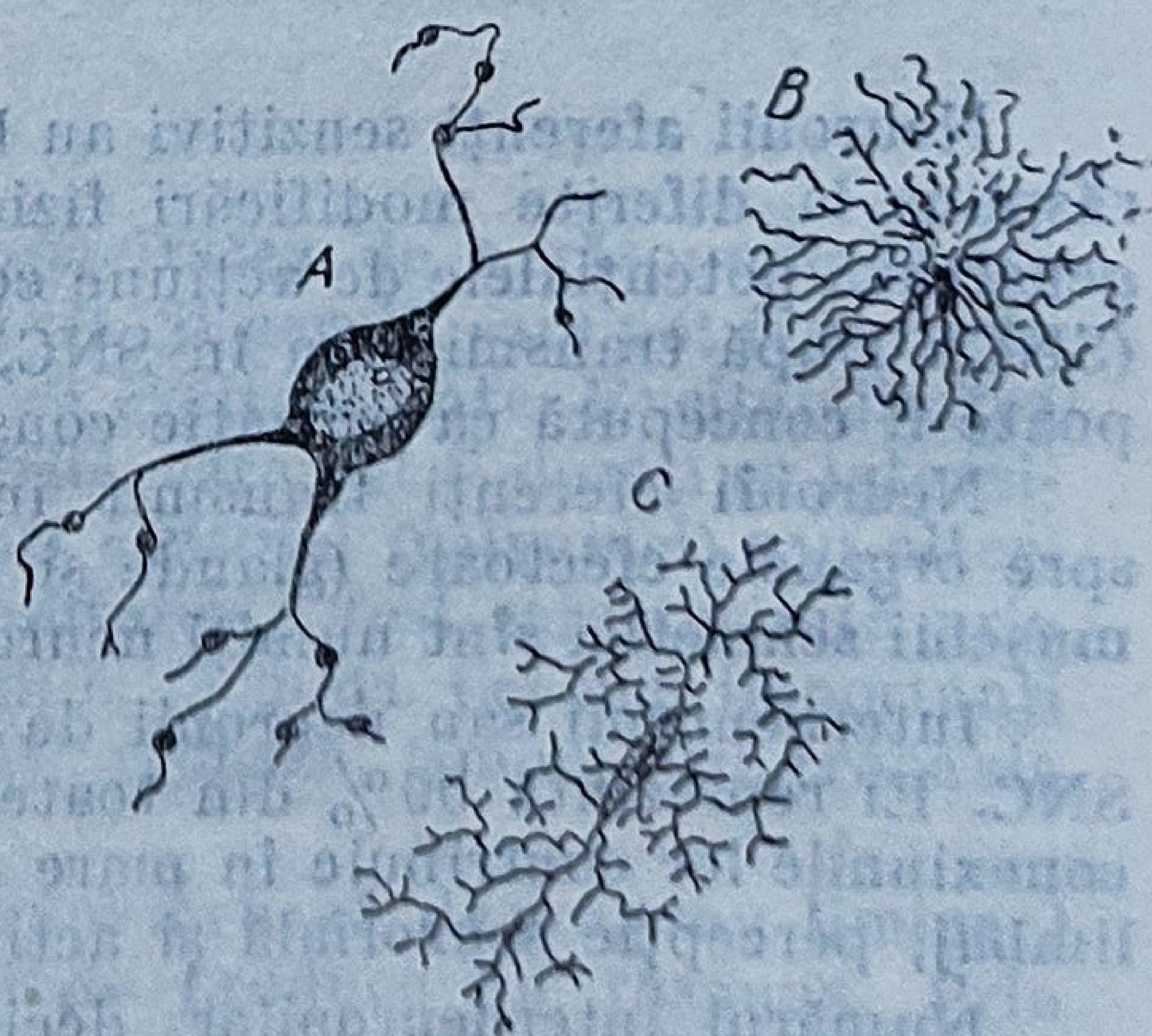


Fig. 9.4 — Diferite forme de nevroglie (după Best și Taylor) : A — oligodendroglie ; B — astrocite ; C — microglie.

După numărul prelungirilor se pot împărţi în unipolari (ca celulele olfactive), bipolari (ca unii neuroni din retină) şi multipolari (ca motoneuronii spinali).

Neuronii au diferite aspecte după rolul lor şi uneori axonii şi dendritele sînt foarte diferiţi. De exemplu, lunga fibră nervoasă între receptori şi corpul celular al unui neuron aferent din ganglionul spinal este funcţional o dendrită, deoarece conduce potenţialul de acţiune spre corpul celular, deşi pare un axon. Este adesea numit axon.

După funcţie se împart în neuroni somatici şi vegetativi, motori şi senzoriali şi de asociaţie (fig. 9.5).

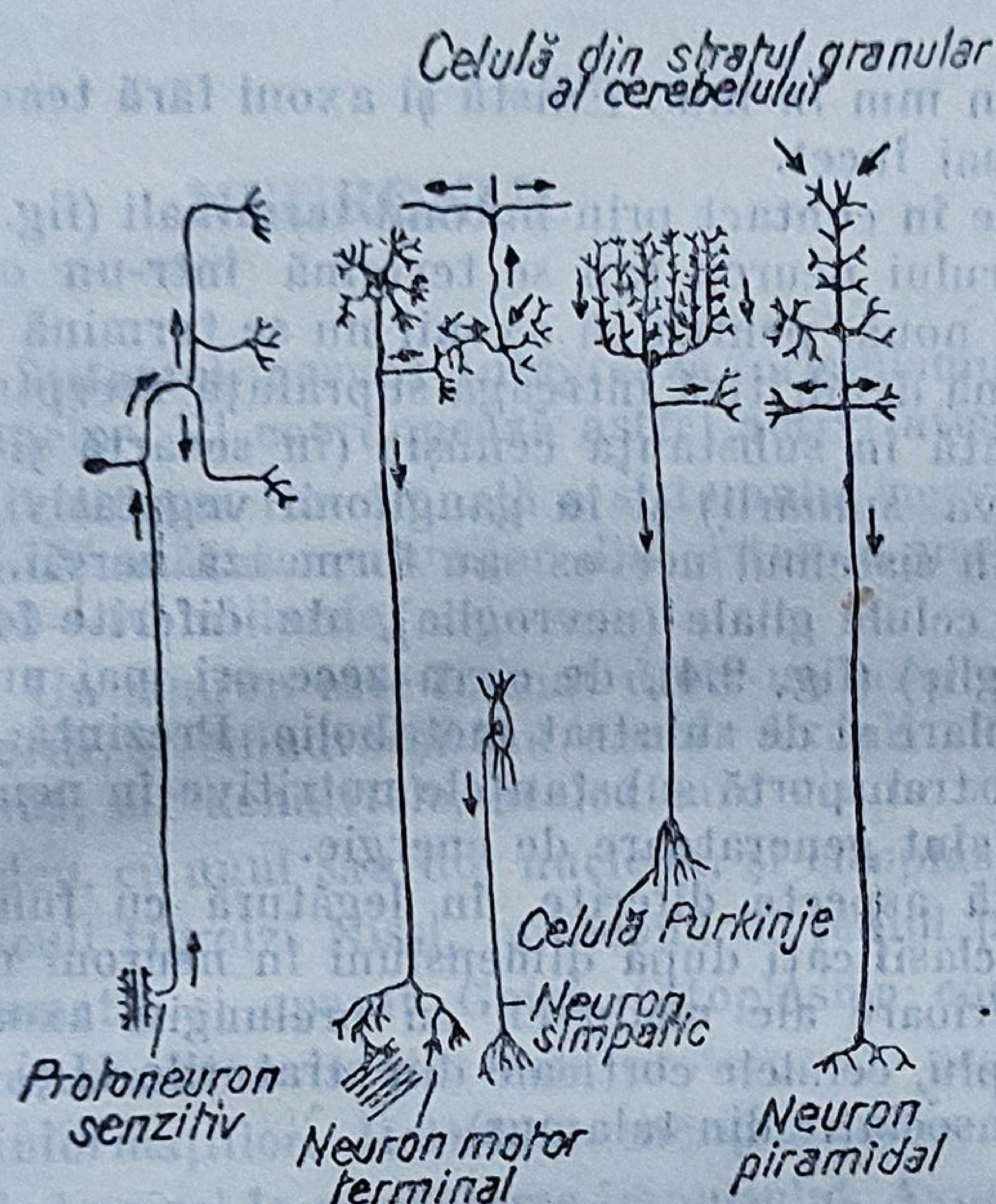


Fig. 9.5 — Tipuri de neuroni

Neuronii aferenţi senzitivi au la terminaţiile periferice receptori care, ca răspuns la diferite modificări fizice sau chimice pe care le înregistrează, generează potenţialele de acţiune ce sînt transmise în sistemul nervos central (SNC). După transmiterea în SNC, o parte din această informaţie aferentă poate fi concepută ca senzaţie conştientă.

Neuronii eferenţi transmit informaţia de la sistemul nervos central spre organele efectoare (glande şi muşchi). Neuronii eferenţi care inervează muşchii scheletici sînt numiţi neuroni motori.

Interneuronii sau neuronii de asociaţie îşi au originea şi se termină în SNC. Ei reprezintă 99% din toate celulele nervoase. Interneuronii şi interconexiunile lor contribuie în mare măsură la procesele de gîndire, învăţare, limbaj, percepţie senzorială şi activitate motorie.

Numărul interneuronilor, deci neuronii dintre cei aferenţi şi eferenţi, variază după complexitatea acţiunii. Reflexul miotatic nu are neuroni intercalari, fiind un reflex monosinaptic, în timp ce procesele ce determină memoria sau limbajul implică un număr imens de neuroni de asociaţie.

NERVII ŞI PROPRIETĂŢILE LOR

Atît prelungirile care aduc impulsuri la soma neuronală (dendritele), cît şi cele care le transmit de la aceasta (axonii) formează fibrele nervoase. Ele pot avea un diametru mai mare sau mai mic, pot fi mielinizate sau nemielinizate, şi conduc impulsul cu o viteză în funcţie de aceste particularităţi. Fibrele nervoase periferice sînt denumite curent nervi. Pe baza acestor criterii nervii au fost împărţirţi în diferite categorii (tabelul nr. XXIX). Nervii se caracterizează prin anumite particularităţi ale excitabilităţii şi conductibilităţii, proprietăţi generale ale ţesuturilor vii.

Tabelul XXIX

Clasificarea fibrelor nervoase

În paranteză este trecută clasificarea numerică pentru fibrele senzoriale

Tipul de fibră		*Origine sau funcţie*	*Diametrul (μ)*	*Viteza conducerii (m/sec)*
A	α	Proprioceptori, terminaţii anulo-spirale (I a), organul tendinos Golgi (I b)	12–20	70–120
	β	— contact — presiune	5–12	30–70
	γ	Fibrele γ-eferente ale fusului	3–6	15–30
	δ	Receptori de — durere (III) — temperatură (III)	2–5	12–30
B		Simpatice preganglionare	3	3–15
C		— durere (din rădăcinile posterioare) (IV)	0,4–1,2	0,5–2
		— simpatice postganglionare	0,3–1,3	0,7–2,3

EXCITABILITATEA

Excitabilitatea unui ţesut constă în capacitatea de a răspunde la un stimul. Este o proprietate generală a materiei vii. Şi nervii, care pot fi pachete de axoni şi dendrite, sînt dotaţi în consecinţă cu excitabilitate. Excitabilitatea lor a fost studiată cu ajutorul stimulilor electrici, care pot fi dozaţi ca intensitate şi timp. În acest scop se folosesc curenţi continui (galvanici) sau alternativi (sinusoidali sau rectangulari). Excitabilitatea a fost caracterizată prin determinarea anumitor raporturi între stimuli şi răspuns. Cei mai importanţi parametri ai excitabilităţii studiaţi astfel sînt: reobaza, timpul util, cronaxia şi adaptabilitatea.

Reobaza (în sens etimologic însemnînd curent de bază, de prag sau liminar) este intensitatea minimă de curent care poate produce un răspuns. Prin reobază se stabileşte pragul excitabilităţii sau intensitatea curentului liminar. Ea poate fi, ca şi alţi parametri, urmărită pe un preparat neuro-muscular izolat, pe un nerv izolat sau pe organismul întreg, răspunsul fiind apreciat după contracţia musculară. În acest din urmă scop se stimulează pe suprafaţa cutanată puncte în apropierea unui cîmp motor (fig. 9.6). O valoare mică



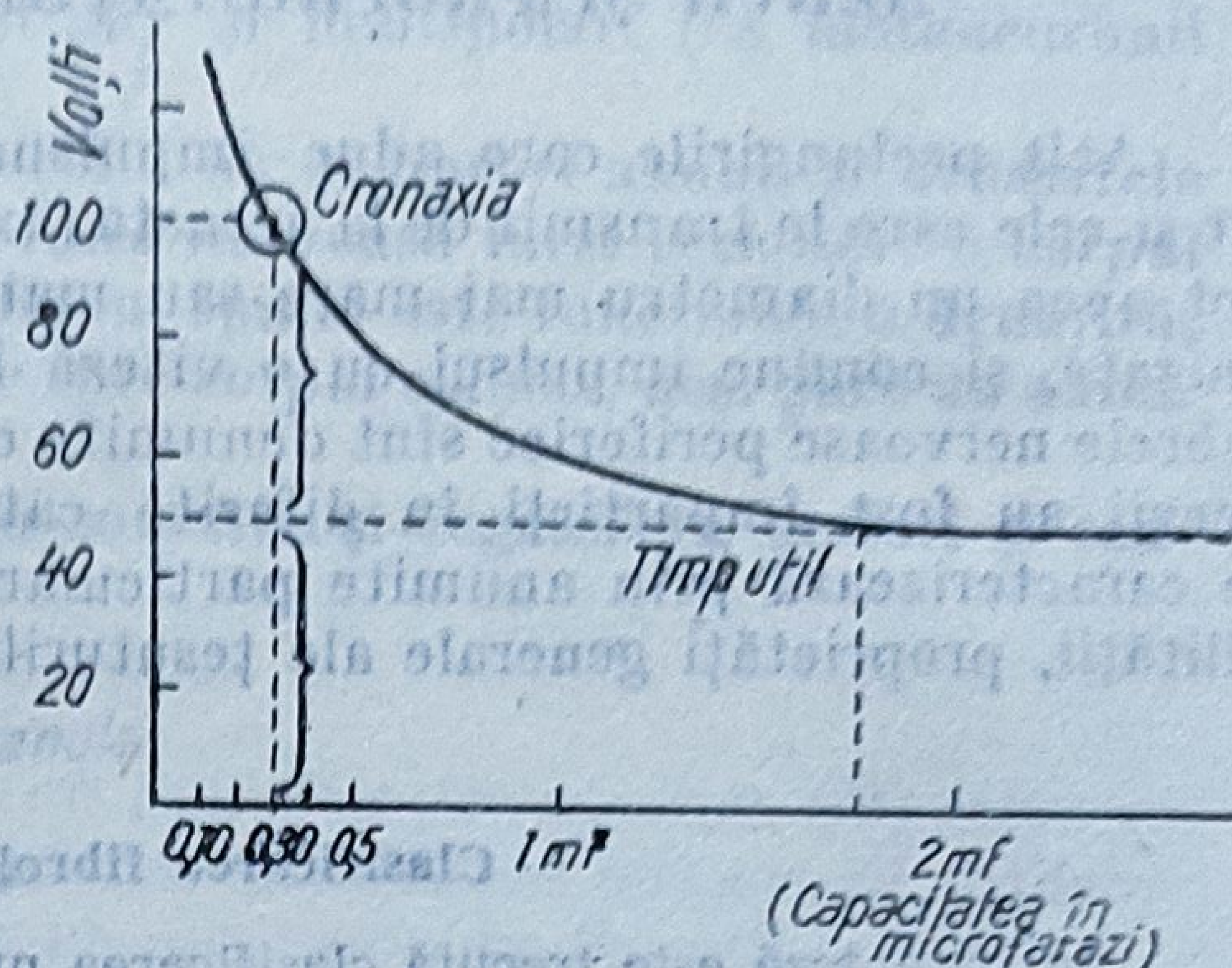


Fig. 9.6 — Determinarea punctului motor.

Fig. 9.7 — Curba excitabilităţii în funcţie de timp.

a reobazei indică o excitabilitate crescută şi invers. Reobaza nervilor care inervează flexorii (muşchi albi) este mai mică decît a extensorilor (muşchi roşii). Primii au deci o excitabilitate mai mare.

Timpul util este timpul minim necesar ca un curent de intensitatea reobazei să provoace un răspuns. El prezintă însă variaţii mari (2—20 m/sec) la modificări mici de curent şi, în consecinţă, are o valoare informativă redusă.

Cronaxia este timpul minim necesar pentru ca un curent dublu faţă de reobază să producă un răspuns din partea ţesutului, respectiv a nervului. Pentru caracterizarea excitabilităţii, determinarea cronaxiei este mai valoroasă decît a reobazei şi decît a timpului util, pentru că valoarea ei variază puţin la modificări mai mari de curent, aşa cum rezultă din curba excitabilităţii în funcţie de timp (fig. 9.7), stabilită de Lapicque, care a şi introdus această noţiune.

Valoarea cronaxiei este de 10—30 de ori mai mică decît a timpului util, variind între 0,1 şi 0,6 m/sec.

Nervii muşchilor albi au o cronaxie mai mică şi, în consecinţă, o excitabilitate mai mare decît cei roşii. Acelaşi lucru rezultă şi din reobaza mai mică de care o au primii.

Valoarea reobazei, a timpului util şi a cronaxiei pot fi măsurate prin stabilirea curbei de excitabilitate ce rezultă din raportul dintre intensitatea curentului şi perioada latentă.

Pentru a o obţine se notează punctul A corespunzător cu durata minimă necesară pentru un răspuns la un stimul puternic (ex. 4 volţi), punctul B, la o excitaţie cu 3 volţi, operaţie ce se repetă pînă se scade curentul la intensitatea reobazei, adică la valoarea minimă care mai poate produce un răspuns indiferent de durata aplicării lui.

La un moment dat, în transmiterea sinaptică s-a atribuit o mare importanţă egalităţii dintre cronaxia nervilor şi a muşchilor corespunzători. Lapicque a presupus că transmiterea excitaţiei de la nerv la muşchi ar fi condiţionată de acest izocronism. Cronaxia lor are într-adevăr o valoare apropiată. Dacă diferenţa dintre ele are o valoare dublă (izocronismul fiind transformat în heterocronism) transmiterea influxului nervos nu mai are loc. S-a presupus că oboseala musculară s-ar datora acestui heterocronism. Ca şi oboseala transmiterea neuromusculară este însă un proces mai complex.

Adaptabilitatea este alt parametru al excitabilității și exprimă faptul că pragul de excitabilitate crește dacă intensitatea curentului stimulator se modifică rapid. Deci excitația depinde de bruschețea cu care crește curentul stimulator. Pentru a se obține un răspuns la o anumită valoare a curentului, de exemplu a reobazei, intensitatea curentului prag trebuie realizată cu o anumită viteză. Dacă curentul crește încet, nervul se acomodează și răspunsul nu mai are loc. Excitarea liminară a nervului se obține deci cu o anumită bruschețe, pentru a evita o „adaptare". Din acest motiv, indiferent de țesut, se folosesc curenți de stimulare mai degrabă rectangulari decît sinusoidali.

Perioada refractară constă din timpul de inexcitabilitate a nervului după excitație, aspectul caracterizînd și alte țesuturi. Ea a fost studiată pe nerv mai tardiv, din cauza tehnicii care nu a permis inițial sesizarea unui timp prea scurt. Perioada refractară se împarte în două faze: absolută și relativă. Perioada refractară absolută a unui nerv gros mielinizat este de 1/2,500 sec. În perioada refractară absolută nervul nu răspunde la excitație oricît de puternică ar fi, iar în perioada refractară relativă răspunde doar la un stimul mai puternic, nervul avînd deci un prag de excitabilitate crescut. Perioada refractară absolută a nervului corespunde cu durata potențialului de vîrf. Mecanismele răspunzătoare pentru perioada refractară sînt legate de modificarea permeabilității membranei pentru Na^+ și K^+. Faza de inexcitabilitate relativă este urmată de o fază de hiperexcitabilitate. Un nerv cu o perioadă refractară absolută de 1/25 000 nu poate fi stimulat pe secundă de mai mult de 2 500 ori. Dacă frecvența stimulilor este mai mare o serie de stimuli se pierd. Posibilitatea de a-și însuși un număr de stimuli pe secundă, determinată de durata perioadei refractare absolute, variază în funcție de caracterul axonilor. O frecvență mare și-o pot însuși celulele Renshaw din măduva spinării (1 500). Se înțelege din acest aspect și de ce frecvența stimulilor acustici (sonori) ce ajunge pînă la 20 000 nu poate fi transformată ca atare în stimuli nervoși de aceeași frecvență, cum s-a presupus la un moment dat.

Parabioza. Excitabilitatea neuronului este influențată de factori fizici (temperatură, solicitări mecanice) și chimici (anestezice, narcotice, acizi, baze). Sub acțiunea excesivă a unora din acești factori este afectată capacitatea nervilor de a-și însuși diferiți stimuli în raport cu frecvența chiar în limite normale. Raportul dintre aceștia și excitație poate fi chiar paradoxal, la stimuli mai rari putînd să apară excitații mai frecvente și invers, fenomen denumit parabioză (Vedenski).

CONDUCTIBILITATEA

Conductibilitatea unui țesut, inclusiv a nervilor, constă în proprietatea de a transmite un impuls generat într-un anumit punct. Impulsul este transmis în ambele direcții, așa cum reiese din înregistrarea curenților de acțiune. *Conducerea bilaterală* este astfel una din proprietățile fibrei nervoase. Este însă de remarcat că în organismul întreg impulsul nervos este transmis într-un singur sens datorită polarizării sale la nivelul sinapselor din sistemul nervos central.

Conducerea unilaterală în sensul unui arc reflex este denumită *ortodromică*, spre deosebire de cea *antidromică*. Conducerea antidromică a fost demonstrată pe *Malopterurus electricus* (Babuhin) (1877) (fig. 9.8), animal marin care posedă condensatori electrici ce se descarcă prin sistemul nervos, fenomen de apărare. Aceștia

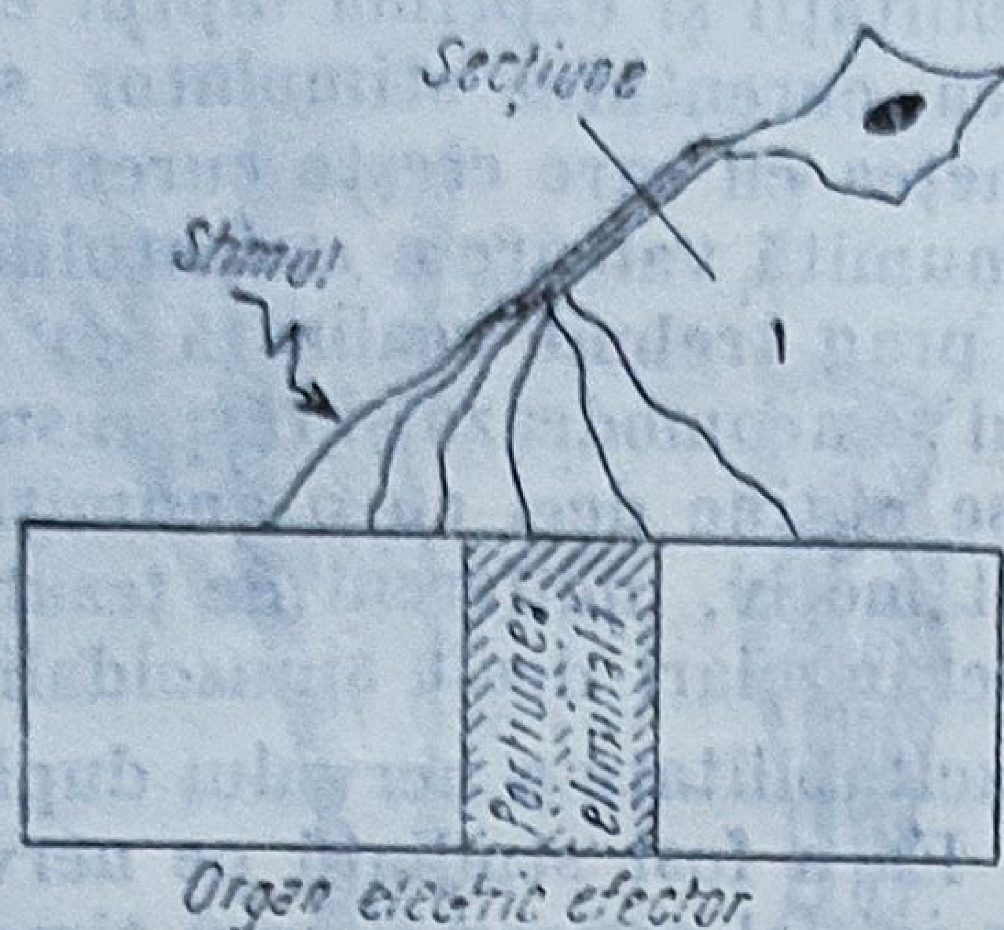


Fig. 9.8 — Malopterurus electricus (după Bîcov și colab.).

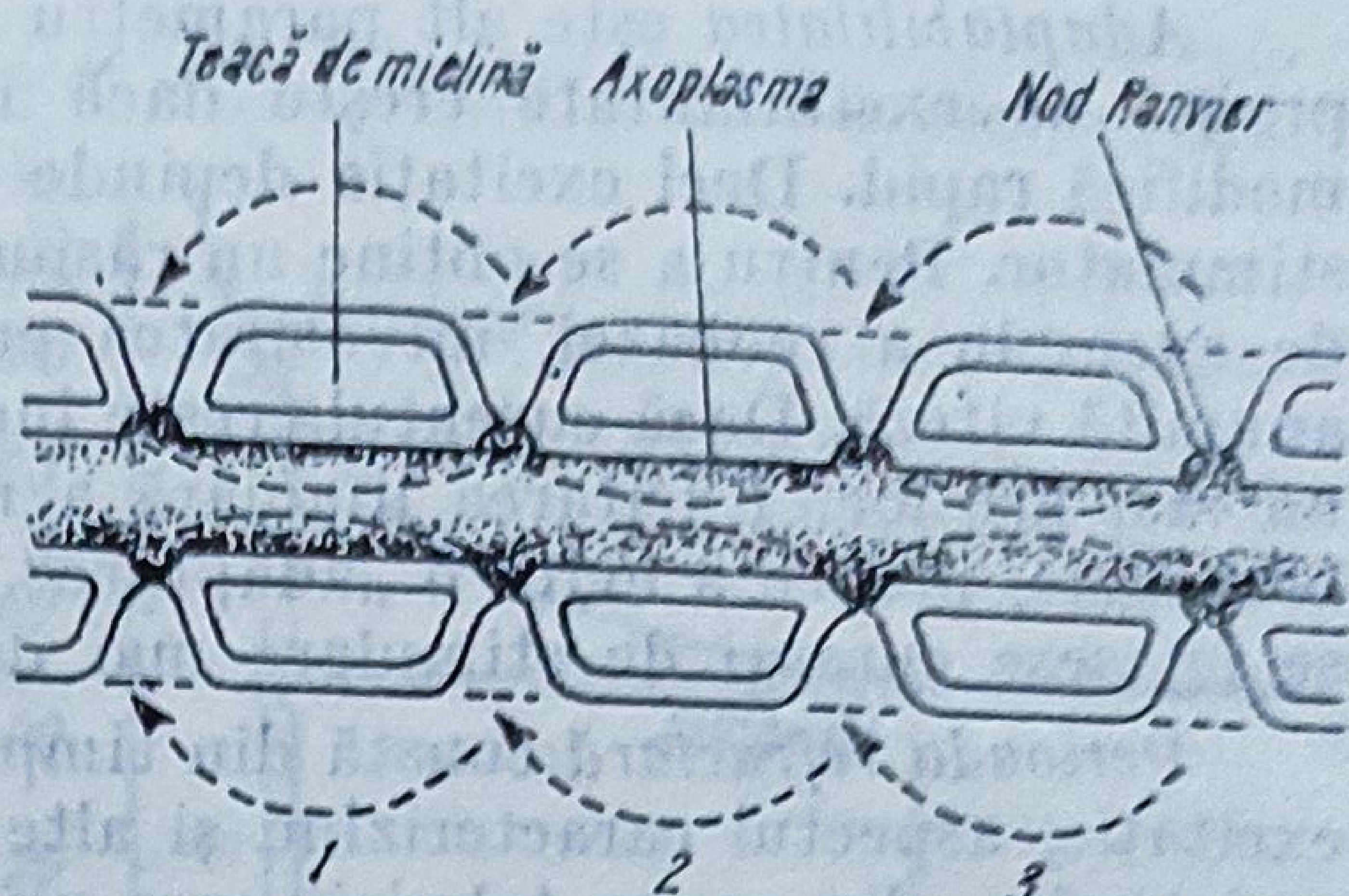


Fig. 9.9 — Conducerea saltatoare de-a lungul unui axon mielinizat.

sînt aferentați de un singur neuron cu ramificații multiple. Dacă axonul este despărțit de soma neuronală se constată că stimularea unei ramificații periferice produce descărcarea electrică chiar a unei porțiuni izolate din organul efector, ceea ce înseamnă că aceasta este capabilă să transmită impulsuri și în sens antidromic. Transmiterea antidromică este realizată și în reflexul axonic vascular.

Transmiterea liniară a excitației se datorește depolarizării în front a zonei excitate. Transmiterea retrogradă este împiedicată de perioada refractară care se instalează după excitație. Dacă se plasează doi electrozi pe o fibră nervoasă excitată, ca și pe un alt țesut muscular liniar, se înregistrează un curent de acțiune bifazic.

Viteza de transmitere a excitației este în funcție de diametrul fibrei și de mielinizarea nervului. Este mai mare în fibrele mai groase și în cele mielinizate (de 50 de ori).

După viteza de transmitere a excitației, ca și după grosimea lor, nervii sînt împărțiți în diferite categorii (vezi tabelul XXIX).

Viteza mare din fibra mielinizată se datorește *transmiterii saltatoare* a impulsului, de la o strangulație Ranvier la alta, singurele zone excitabile în aceste condiții. Stimulul sare intervalul dintre cele două strangulații, mielina fiind un izolator (fig. 9.9). Se activează astfel strangulația Ranvier din front.

Conducerea saltatoare asigură viteza de propagare a excitației și economisește energie, deoarece axonul este excitat numai la nivelul strangulațiilor Ranvier. În axonii amielinici, excitația este transmisă din aproape în aproape, prin depolarizarea membranei prin curenți locali (Hermann) (fig. 9.10), ceea ce explică viteza ei mai lentă de înaintare.

Viteza de înaintare a excitației variază de la 0,5 m/sec în unele fibre nemielinizate la 150 m/sec în axoni mielinizați groși.

În fibrele nemielinizate viteza este în raport cu rădăcina pătrată a diametrului axonului și la cele mielinizate în raport direct cu acesta.

Conducerea influxului de-a lungul unui axon integru se face izolat (legea conducerii izolate). Prin lezarea axonului, excitația este transmisă unui axon vecin. Există însă și o stimulare fiziologică *en passant* a unor țesuturi, cum se presupune, de exemplu, că sînt excitate celulele glandelor salivare.

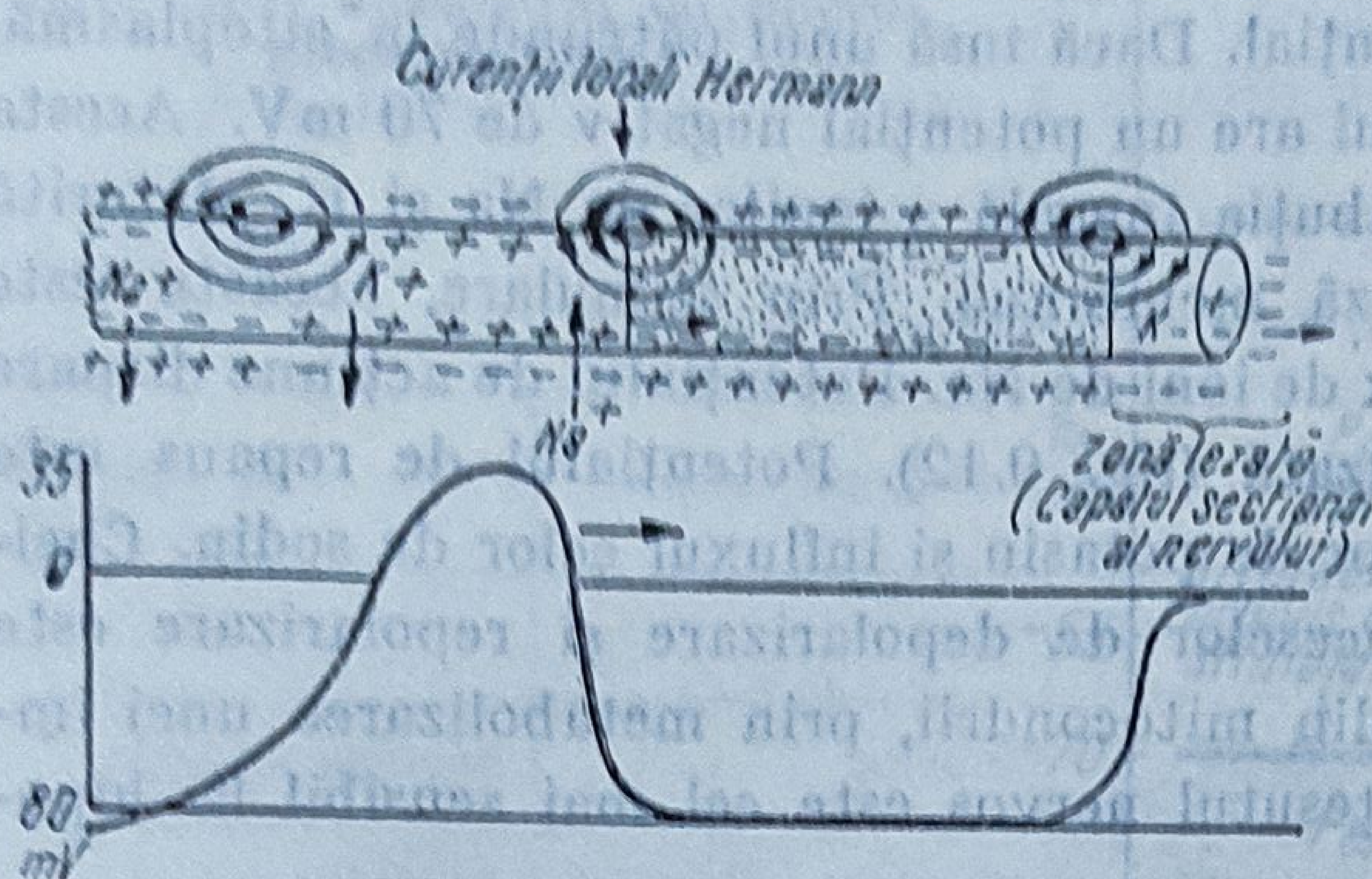


Fig. 9.10 — Curenţii Hermann.

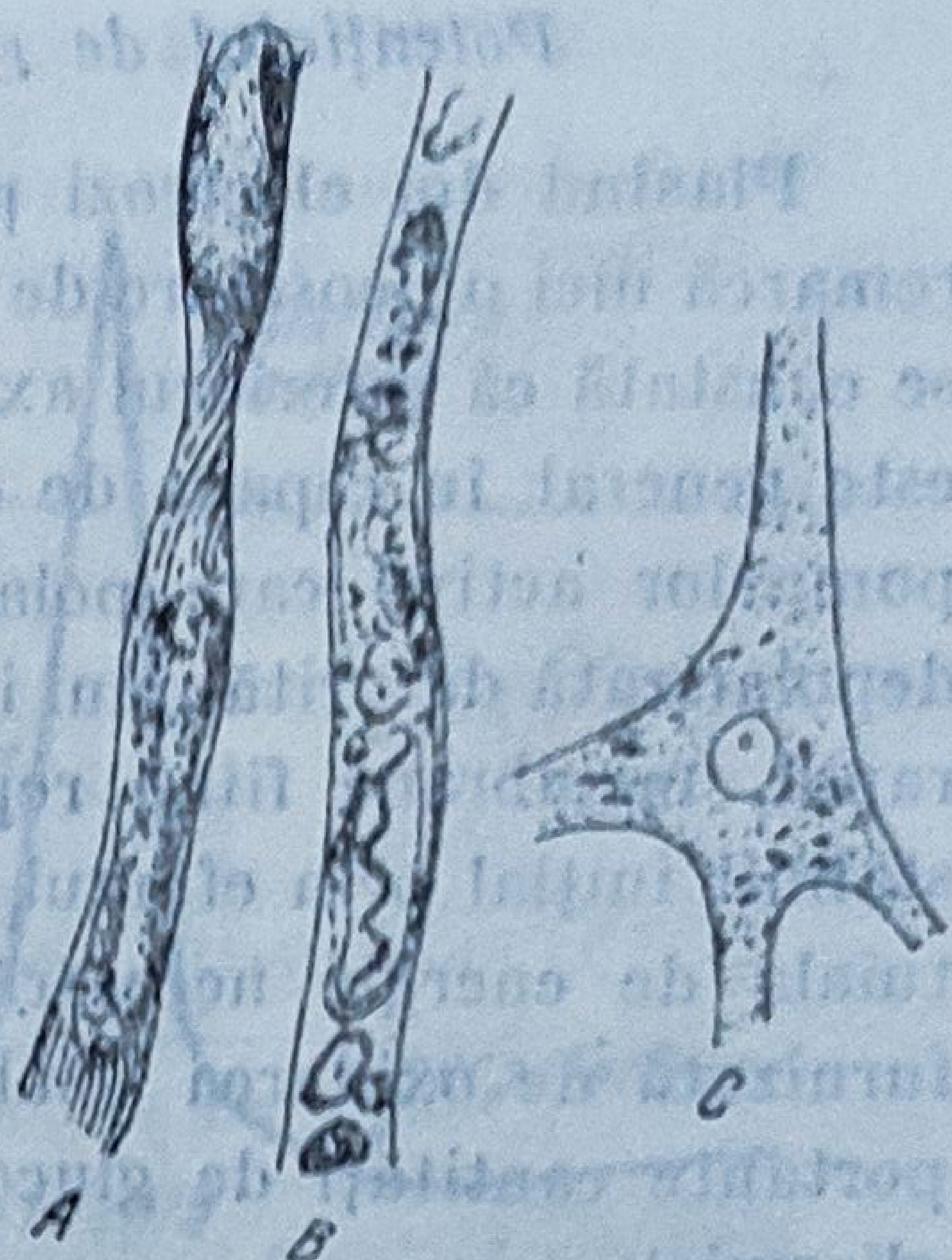


Fig. 9.11 — Degenerescenţa walleriană.

Degenerescenţa walleriană. Dacă nervul este izolat prin secţionare de somă segmentul distal (anterograd) (fig. 9.11) degenerează. Această degenerescenţă a fost descrisă de Waller în secolul trecut şi se numeşte walleriană. Suturînd capătul periferic al nervului cu cel central, el se regenerează datorită funcţiei trofice a tecii care îl înconjoară. Această regenerare se poate produce şi dacă segmentul distal este suturat cu un alt nerv (Anohin), fapt prin care s-a demonstrat *plasticitatea* sistemului nervos central.

În sistemul nervos central, degenerescenţa axonului secţionat are loc în sens bilateral. Astfel, secţionînd de exemplu tractul piramidal la nivel medular, degenerescenţa se produce atît periferic (anterograd) cît şi central (retrograd). Urmărirea acestei degenerescenţe este folosită ca metodă histologică pentru precizarea diferitelor trasee neuronale.

MANIFESTARILE ELECTRICE

Excitaţia şi propagarea stimulului de-a lungul nervilor sînt însoţite de fenomene electrice.

Deşi aceste fenomene sînt cunoscute de mult, în ultimul timp a fost realizat un progres important prin utilizarea oscilografului catodic, care permite determinarea unor potenţiale electrice de milivolţi şi urmărirea unor intervale de milisecunde, pentru că potenţialele electrice pot fi amplificate de peste o mie de ori, lipsa de inerţie a sistemului de înregistrare dînd posibilitatea unei aprecieri instantanee.

Studiul electrofiziologic este uşurat prin folosirea unor neuroni giganţi, de crabi sau de sepie, cu axoni cu diametrul de 1 mm. Proprietăţile lor fundamentale sînt asemănătoare cu ale nervilor de mamifer.

Folosirea microelectrozilor de sticlă permite studiul fibrelor şi al celulei nervoase la mamifere.

Potențialul de repaus și de acțiune

Plasînd doi electrozi pe suprafața unei fibre nervoase în repaus nu se remarcă nici o deosebire de potențial. Dacă însă unul pătrunde în citoplasmă, se constată că interiorul axonului are un potențial negativ de 70 mV. Acesta este generat în repaus de distribuția inegală a ionilor de Na și K, datorită pompelor active care polarizează membrana. Prin stimulare, aceasta este depolarizată datorită unui influx de ioni de Na. Potențialul de acțiune dispare rapid, membrana fiind repolarizată (fig. 9.12). Potențialul de repaus este stabilit inițial prin efluxul ionilor de potasiu și influxul celor de sodiu. Cheltuiala de energie necesară proceselor de depolarizare și repolarizare este furnizată de oxidarea tisulară din mitocondrii, prin metabolizarea unei importante cantități de glucoză (țesutul nervos este cel mai sensibil la hipoglicemie).

Pentru a obține o excitație care se propagă, intensitatea stimulului trebuie să aibă o valoare minimă *(pragul excitabilității)*, care variază de la un tip de fibră la altul. Fibra nervoasă este excitată după *legea „tot sau nimic"*.

Excitanții subpragali produc modificări, nemanifestate însă, coborînd sau ridicînd pragul excitabilității, în funcție de efectul lor de depolarizare sau de hiperpolarizare. Dacă depolarizarea atinge nivelul de aprindere ia naștere un potențial care se propagă sub formă de excitație.

Electrotonusul

Stimulii electrici subpragali modifică excitabilitatea în mod diferit la catod și anod. La catod se produce o acumulare de sarcini pozitive intracelulare care reduc polarizarea de repaus. Această depolarizare crește progresiv cu intensitatea stimulului, pînă cînd diferența de potențial este redusă cu 15 mV, moment în care are loc procesul de activare, cu apariția potențialului de acțiune.

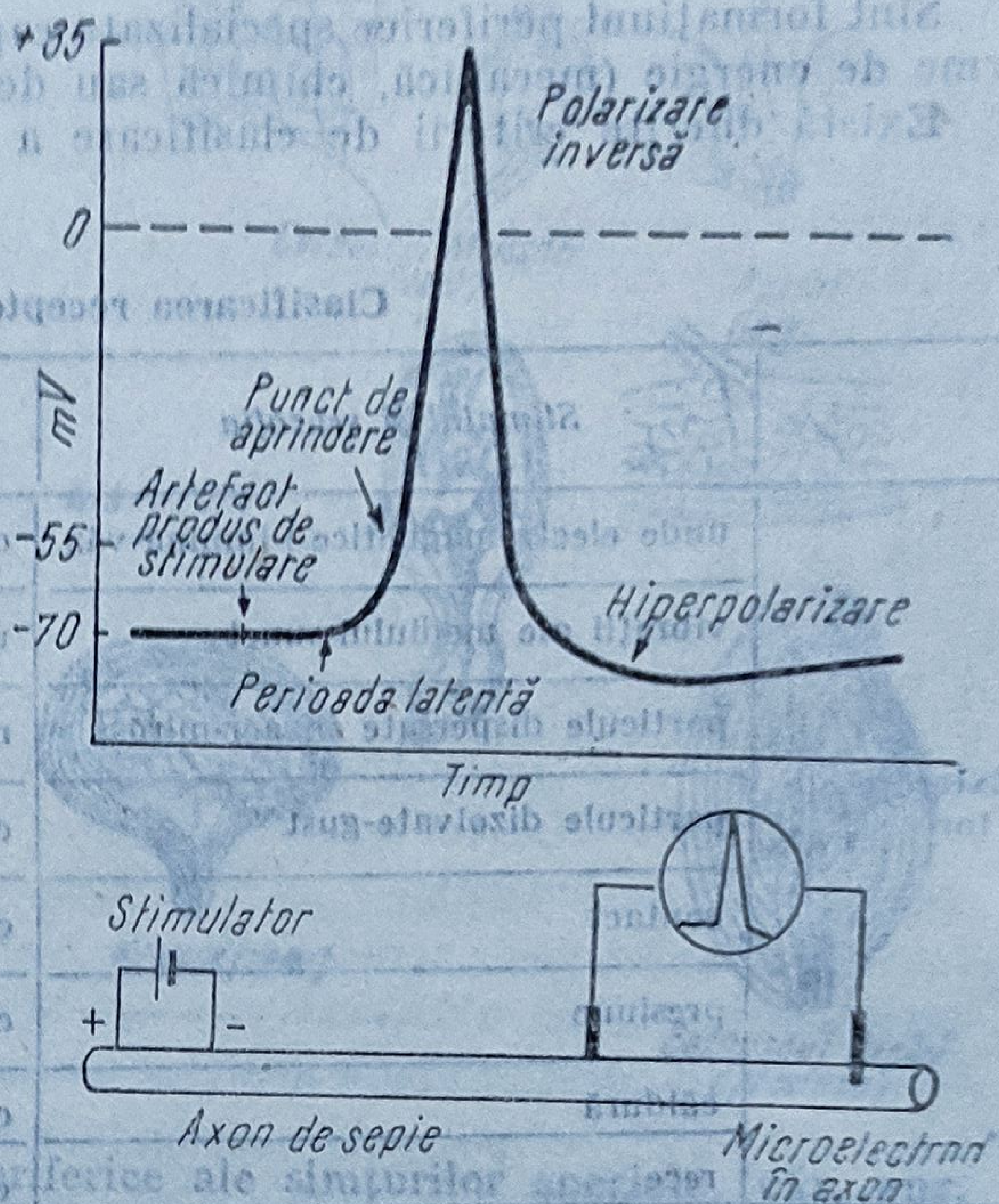
La anod, o redistribuție ionică inversă crește valoarea potențialului de repaus prin hiperpolarizare. Întreruperea curentului poate declanșa un curent de acțiune.

Aceste modificări de polarizare produse de stimuli sub prag poartă denumirea de electrotonus, cele de la catod fiind denumite catelectrotonus, iar cele de la anod, anelectrotonus (fig. 9.13).

REFLEXUL

Reflexul este unitatea funcțională a sistemului nervos și are rolul de a transmite excitația din receptori la organele efectoare. Este alcătuit din: 1) receptori; 2) căi aferente (prelungirile dendritice și cilindraxul neuronului aferent); 3) centrul nervos; 4) neuron eferent; 5) organ efector (fig. 9.14.).

Fig. 9.12. — Potențialul de acțiune (sus) înregistrat cu microelectrozi (jos).



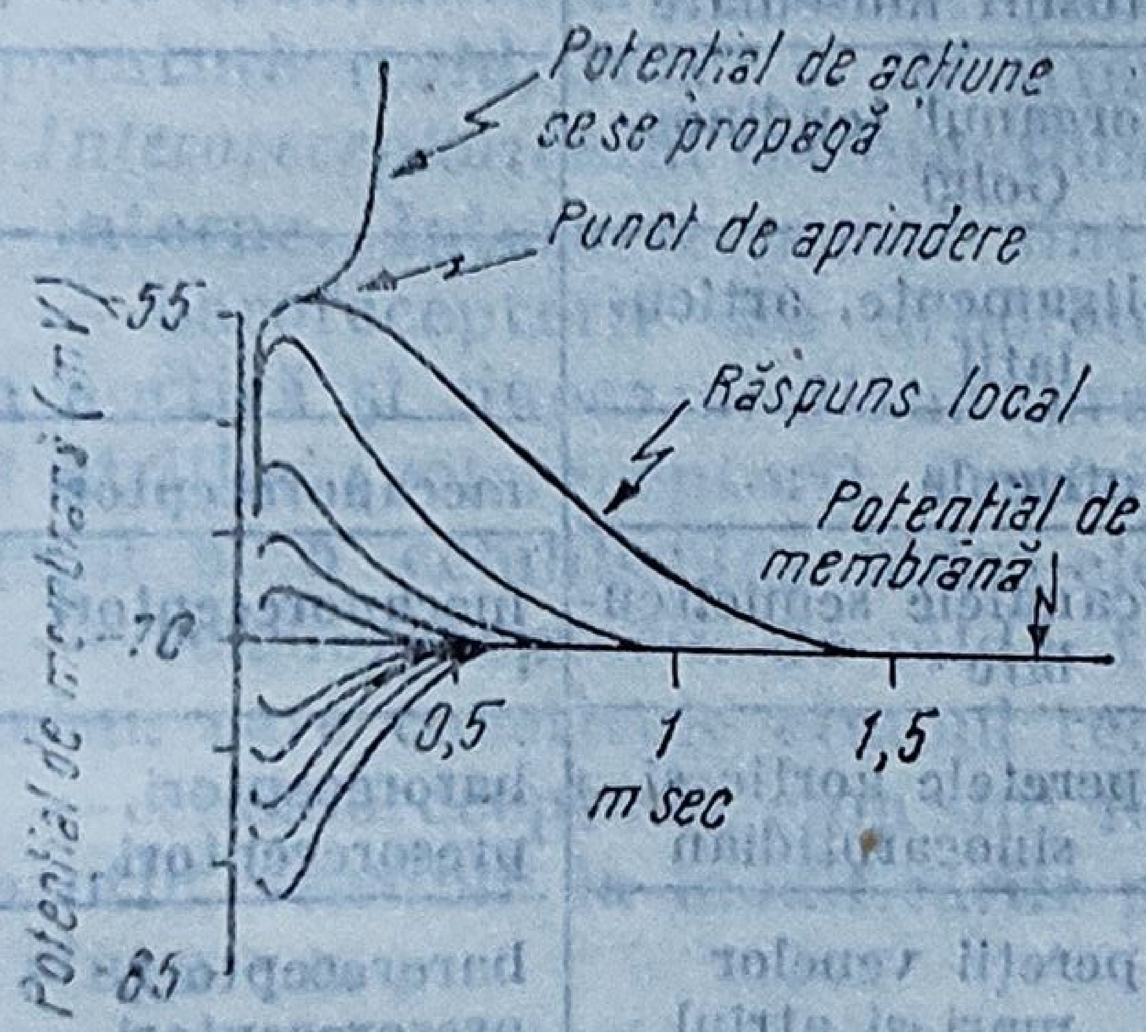


Fig. 9.13 — Electrotonus (după Ganong).

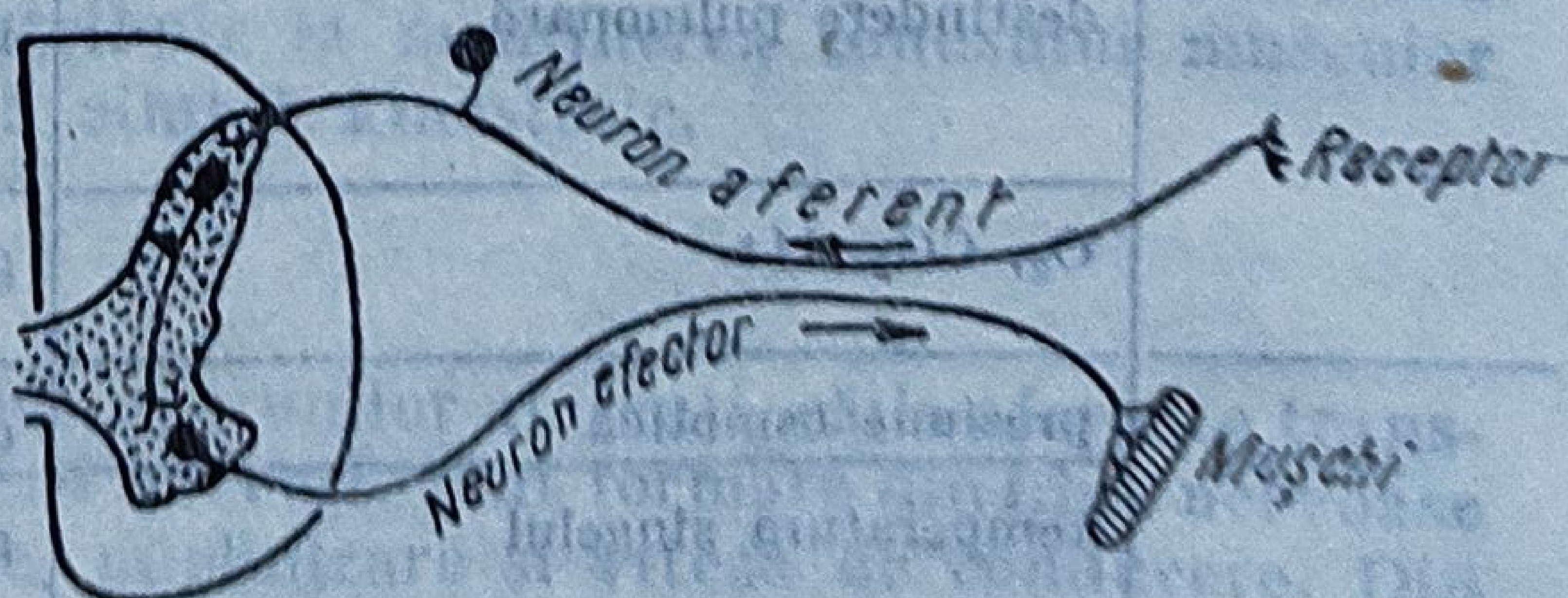


Fig. 9.14 — Schema arcului reflex.

RECEPTORII

Sînt formațiuni periferice specializate capabile să fie stimulate de diverse forme de energie (mecanică, chimică sau de altă natură).

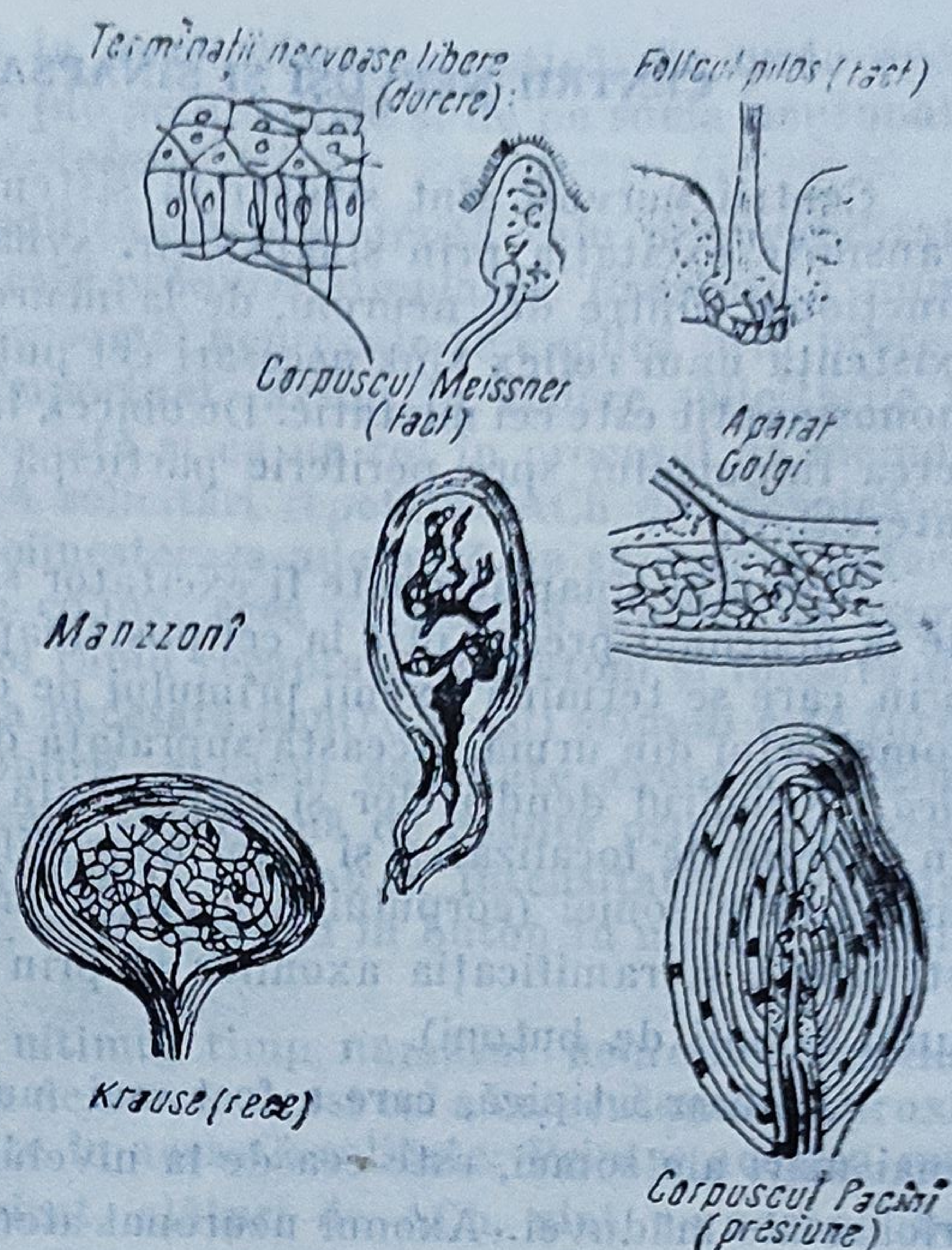
Există diferite criterii de clasificare a receptorilor (tabelul XXX)

Tabelul XXX

Clasificarea receptorilor

	Stimulul și senzația		*Organul receptor*	*Alte caracteristici*
Exteroreceptori	unde electromagnetice + lumină-văz		ochi	
	vibrații ale mediului-sunet		ureche	mecanoreceptori
	particule dispersate în aer-miros		mucoasa olfactivă	chemoreceptori
	particule dizolvate-gust		corpusculi gustativi	chemoreceptori
	contact		corpusculi Meissner	mecanoreceptori
	presiune		corpusculi Pacini	mecanoreceptori
	căldură		corpusculi Ruffini	termoreceptori
	rece		corpusculi Krause	termoreceptori
Proprioreceptori	durere		terminații libere	nociceptori
	simț kinestezic	extinderea musculaturii	fusuri musculare	
			organul tendinos Golgi	
		mișcare	ligamente, articulații	
Interoreceptori	accelerație liniară		utricula	mecanoreceptori
	accelerație circulară		canalele semicirculare	mecanoreceptori
	tensiune arterială		peretele aortic și sinocarotidian	baroreceptori, presoreceptori
	presiune venoasă		pereții venelor mari și atriul drept	baroreceptori, presoreceptori
	destindere pulmonară		parenchim pulmonar-terminații vagale	tensioreceptori
	O_2, CO_2, H^+		glomus caroticum, aorticum, bulb	chemoreceptori
	presiune osmotică		celule hipotalamice	osmoreceptori
	temperatura sîngelui		receptori din hipotalamusul anterior	termoreceptori

Fig. 9.15 — Tipuri de receptori.



Exteroreceptorii sînt organe periferice ale simțurilor speciale (văz, auz, miros, gust), în afară de al echilibrului (cei stimulați de proprietăți ale unor corpuri situate la distanță fiind denumiți telereceptori) și ale simțurilor somestezice, ale sensibilității cutanate, stimulați mecanic de contact și presiune, de temperatură (cald, rece) și de stimuli nocivi ce provoacă durere (fig. 9.15).

Interoreceptorii sînt terminațiuni nervoase care culeg informații de la organele interne. Interoreceptorii sînt :

— baroreceptorii din arborele cardio-vascular, prezenți în special în zona aortică și sinocarotidiană (presoreceptori), și de la nivelul vaselor mari și al atriilor (voloreceptori). Contribuie la reflexele de menținere a presiunii sîngelui și a echilibrului hidro-electrolitic ;

— tensioreceptorii, de pildă terminațiile nervului vag la nivelul plămînului, care constituie cîmpul receptor al reflexului Hering-Breuer ;

— chemoreceptorii, cum sînt formațiunile de la nivelul glomusului aortic și carotic, sensibili la modificările presiunii bioxidului de carbon și oxigenului din sînge ș.a. ;

— osmoreceptorii, sensibili la modificarea presiunii osmotice a sîngelui.

Proprioreceptorii sînt fusurile musculare, aparatul Golgi, corpusculii Pacini de la nivelul musculaturii. Ei contribuie la menținerea tonusului muscular și a poziției corpului și generează simțul kinestezic.

CĂILE AFERENTE

Formate din dendritele și axonii neuronilor aferenți, căile aferente transportă unilateral impulsuri spre centrii nervoși. Sînt formate din fibre nervoase caracterizate după origine, grosime, mielinizare și viteza de conducere. Din zona neuronală excitația este transmisă la centrii nervoși prin axoni.

CENTRII NERVOȘI ȘI SINAPSA INTERNEURONALĂ

Centrii nervoși sînt situați în sistemul nervos central și au rolul de a transmite excitația prin sinapsă (fr. synapsis = legătură), ce este contactul funcțional dintre doi neuroni, de la neuronii aferenți la cei eferenți. Pentru existența unui reflex sînt necesari cel puțin doi neuroni. Un asemenea reflex monosinaptic este cel miotatic. De obicei, în sistemul nervos central, la transmiterea impulsului spre periferie participă mai mulți sau mai puțini neuroni intercalați.

Stimulul sinaptic poate fi excitator sau inhibitor. Stimulul este transmis de la neuronul presinaptic la cel postsinaptic prin butoni sinaptici (terminali), prin care se termină axonii primului pe dendritele și suprafața neuronală a somei celui din urmă. Această suprafață de contact formează *suprafața sinaptică*. Numărul dendritelor și importanța lor în sinapsă variază foarte mult în funcție de localizarea și rolul neuronilor. Neuronii diferă între ei prin dimensiunile somei (corpului neuronal), prin lungime (de pînă la un metru), structura și ramificația axonilor și prin numărul butonilor sinaptici (de la unul la mii de butoni).

O sinapsă tipică, care a fost mai mult studiată din cauza dimensiunilor mai mari ale somei, este cea de la nivelul motoneuronului din coarnele anterioare ale măduvei. Axonul neuronal aferent se termină pe suprafața dendritelor (80—90%) și pe soma neuronului eferent (10—20%) prin sute (~670) de butoane sinaptice.

Butonul sinaptic, o îngroșare terminală a axonului, posedă numeroase mitocondrii, justificate prin intensitatea și rapiditatea proceselor de sinteză a neuromediatorilor, și numeroase vezicule, care conțin acești neuromediatori (fig. 9.16). Neuromediatorii sînt eliminați, în urma stimulării, prin exocitoză, în despicătura sinaptică (200—300 Å). Principalul neuromediator sinaptic al motoneuronilor medulari este acetilcolina (ACh), ce se găsește în această calitate și în alți neuroni. ACh este sintetizată din AcCoA și colină sub acțiunea colin-acetil-transferazei. ACh acumulată în veziculele sinaptice este

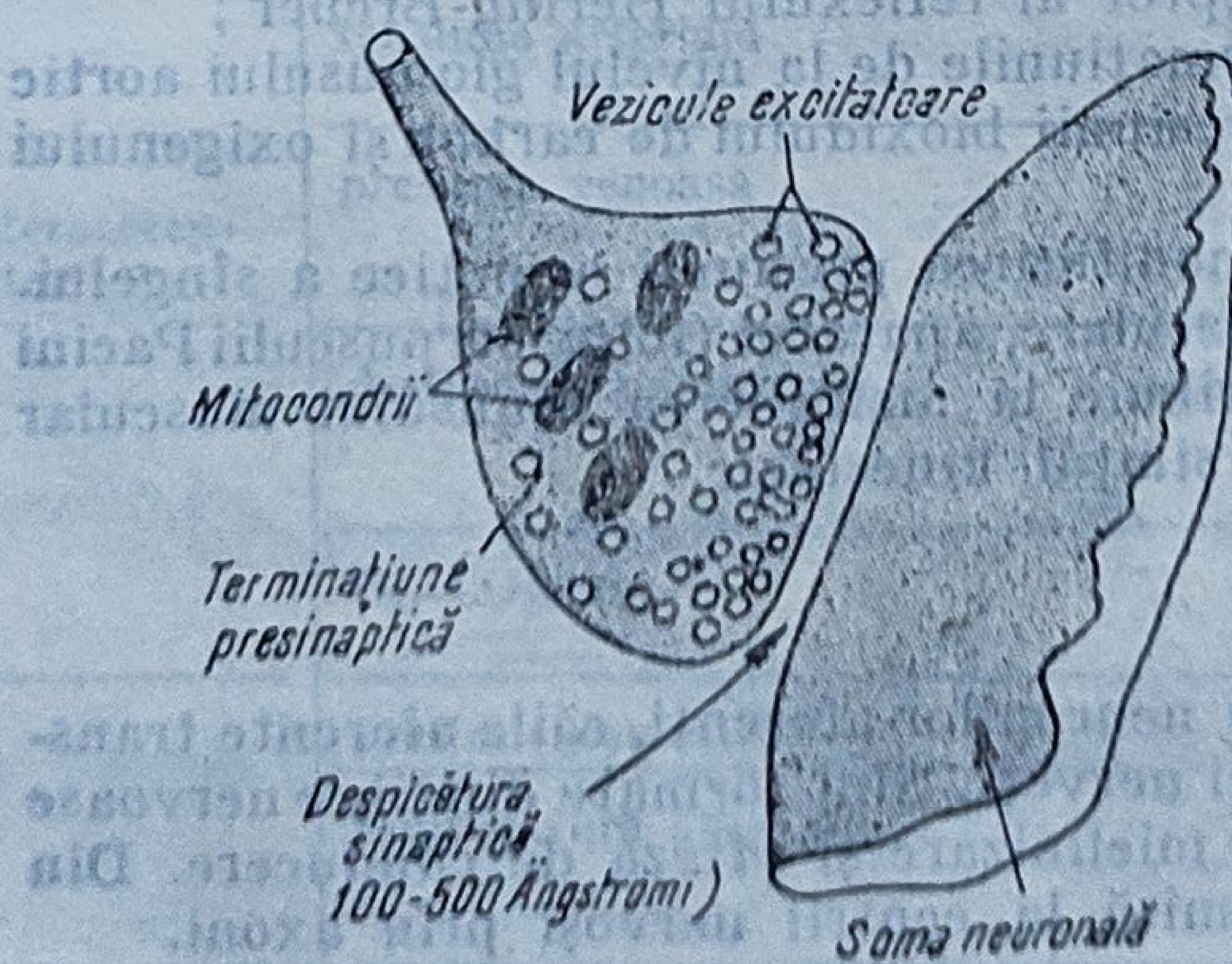


Fig. 9.16 — Sinapsă neuronală.

rapid eliberată în urma stimulării în despicătura sinaptică, de unde excită receptorii de pe suprafaţa sinaptică (de pe dendrite şi de pe soma neuronală). Receptorii sînt şi aici de natură proteică.

Legarea lor cu mediatorii modifică pe o anumită cale permeabilitatea membranei pentru Na^+, K^+ şi Cl^-, care produce stimularea. Prezenţa a numeroşi ribozomi în zona subsinaptică a somei neuronale se explică prin procesul de sinteză a receptorilor, proces important avînd în vedere solicitările lor frecvente. Prezenţa lor poate fi asociată şi cu un rol în procesul de memorizare, deoarece ribozomii cresc după solicitări repetate. ACh din despicătura sinaptică este rapid desfăcută de colinesteraza aderentă de suprafaţa externă a butonilor sinaptici, în acetat de colină, ceea ce explică efectul de scurtă durată a excitaţiei. Colina este apoi rapid recaptată în butoni şi folosită din nou pentru sinteza de ACh. Energia necesară pentru aceşti stimuli este furnizată de ATP-ul format în mitocondrii, a cărui densitate axonală maximă este la acest nivel. ACh este eliberată sub formă de cuante printr-un mecanism încă neclar explicat, într-un număr relatat la intensitatea excitaţiei. În acest proces intervin ionii de Ca, care pătrund în buton în urma excitaţiei propagate de-a lungul axonului.

Natura neuromediatorilor. În ultimul timp numărul neuromediatorilor cunoscuţi sau a substanţelor bănuite de a avea acest rol a crescut mult. Aproximativ 40 substanţe au fost implicate în această calitate. Printre acestea mai bine cunoscute şi cu rol mai precizat, alături de ACh, sînt noradrenalina, adrenalina, serotonina, dopamina ş.a.

Noradrenalina (nor) este secretată de axoni ce provin din formaţia reticulată din trunchiul cerebral şi din hipotalamus şi se îndreaptă spre diferite zone din encefal. *Adrenalina* (adr), ce poate fi un neuromediator în encefal, are provenienţa din zone similare cu noradrenalina. *Dopamina* este sintetizată de neuroni din zone similare, din substanţa neagră şi din hipotalamus.

Aceiaşi neuromediatori intervin în SNC şi în transmiterea sinaptică dintre axonii neuronali şi celulele neuroendrocrine secretoare de factori hipotalamici. *Glicocolul* este neuromediator în primul rînd în măduva spinării. *Acidul gamaaminobutiric* (GABA) este secretat în special în măduva spinării dar şi în encefal. Are efect inhibitor. *Serotonina* provine din nucleii rafeului median şi este secretată în diferite zone din encefal, cu rol în general inhibitor, fiind implicată şi în producerea somnului. Alţi neuromediatori sînt *opiate endogene* (endorfine, enkefaline), histamina, substanţa P, unele prostaglandine, metionina, ca şi o serie de polipeptide iniţial descrise ca hormoni digestivi, ca gastrina, colecistokinina, sau ca hormoni hipotalamici, ca somatostatina şi alţii. Printre neuromediatori găsim astfel substanţe polivalente, implicate şi ca hormoni în procesele de reglare.

În general aceşti neuromediatori pot să fie excitatori sau inhibitori postsinaptici. Unii sînt mai mult excitatori (ACh), alţii mai mult inhibitori, ca serotonina, sau unii, ca GABA, poate că exclusiv inhibitori. Efectul lor excitator sau inhibitor depinde de natura receptorilor. Acelaşi neuron poate avea şi receptori inhibitori şi excitatori. Pe de altă parte se admite azi că acelaşi neuron,

inclusiv din SNC, poate secreta mai mulți mediatori (contrar principiului atribuit lui Dale, un neuron-un mediator). Cînd un potențial de acțiune din neuronul presinaptic atinge axonul terminal, din butonul sinaptic se eliberează mici cantități de mediator chimic, ca în exemplul dat privind ACh. Eliberarea are loc rapid, după aprox. 0,6 m/sec de la stimulare, producînd o depolarizare a somei neuronale postsinaptice. Mediatorul difuzează prin spațiul sinaptic și se combină cu un receptor din membrana sinaptică a celulei postsinaptice.

Transmiterea chimică la nivelul sinapsei explică întîrzierea de 0,7 m/sec pe care o prezintă trecerea impulsului prin sinapsă ca și marea ei fatigabilitate, așa cum rezultă din epuizarea transmiterii dacă excitația are o frecvență de 40—50 c/sec.

Sinapsele sînt susceptibile la hipoxie prin afectarea ATP-ului generator de energie pentru sinteza mediatorului.

Mediatorul chimic este eliberat sub impulsul potențialului de acțiune al axonului, care conține la capătul sinaptic vezicule de neuromediatori (acetilcolină sau alții). Ei sînt astfel eliberați în despicătura sinaptică (în decurs de 0,6 m/sec de la stimulare). Cînd depolarizarea atinge nivelul critic, impulsul este transmis prin axonul postsinaptic.

Potențialele de repaus și de acțiune ale somei neuronale

Potențialul de repaus din neuron din soma neuronală, axon și dendrite, determinat de proprietățile biologice ale membranei, este, ca și în alte celule, negativ. Este în general mai mic decît în alte celule, ceea ce favorizează cele două procese la care este supus, de excitație și de inhibiție, deoarece ușurează hiperpolarizarea caracteristică celei din urmă.

Potențialul negativ este datorat repartiției inegale de Na^+, K^+ și Cl^- între spațiul intra- și extracelular, în general caracteristică și pentru alte celule decît cele nervoase. Rezultă o concentrație intracelulară mică a ionilor de sodiu, de exemplu, de 10 mEq/l în somele motoneuronilor din coarnele anterioare ale măduvei (care au fost mai mult studiați din cauza dimensiunilor mai mari și la care se referă și alte valori din acest context) față de una extracelulară de 142 mEq/l. În citoplasma somală există un exces de K^+ (140 mEq/l) față de spațiul extracelular (5 mEq/l), iar clorul are o concentrație de 7 mEq/l, față de 103 mEq/l. La negativitatea intracelulară contribuie și unii anioni proteici, fosfați ș.a. produși ai metabolismului intermediar. Repartiția inegală de Na^+ și K^+ este rezultatul unui transport activ de sodiu în afara somei neuronale și de potasiu înăuntru cuplat probabil printr-o ATP-ază Na/K. Cl^+ este transportat pasiv prin membrană, conform gradientului de potențial. El urmează în general sodiul. Potențialul postsinaptic excitator, inhibitor și de acțiune a axonului este rezultatul unei depolarizări a somei. Excitația depolarizează membrana somală. La un potențial de —59 mV, care este o valoare prag, apare un potențial de acțiune, care se propagă prin axon (fig. 9.17). Pînă la acest nivel de depolarizare neuronul este doar în stare de excitabilitate crescută. Această depolarizare, acest potențial postsinaptic excitator (PPSE), crește excitabilitatea neuronului, care poate răspunde la stimulii mai slabi. O dată pragul de excitabilitate depășit excitația se propagă de-a lungul axonului.

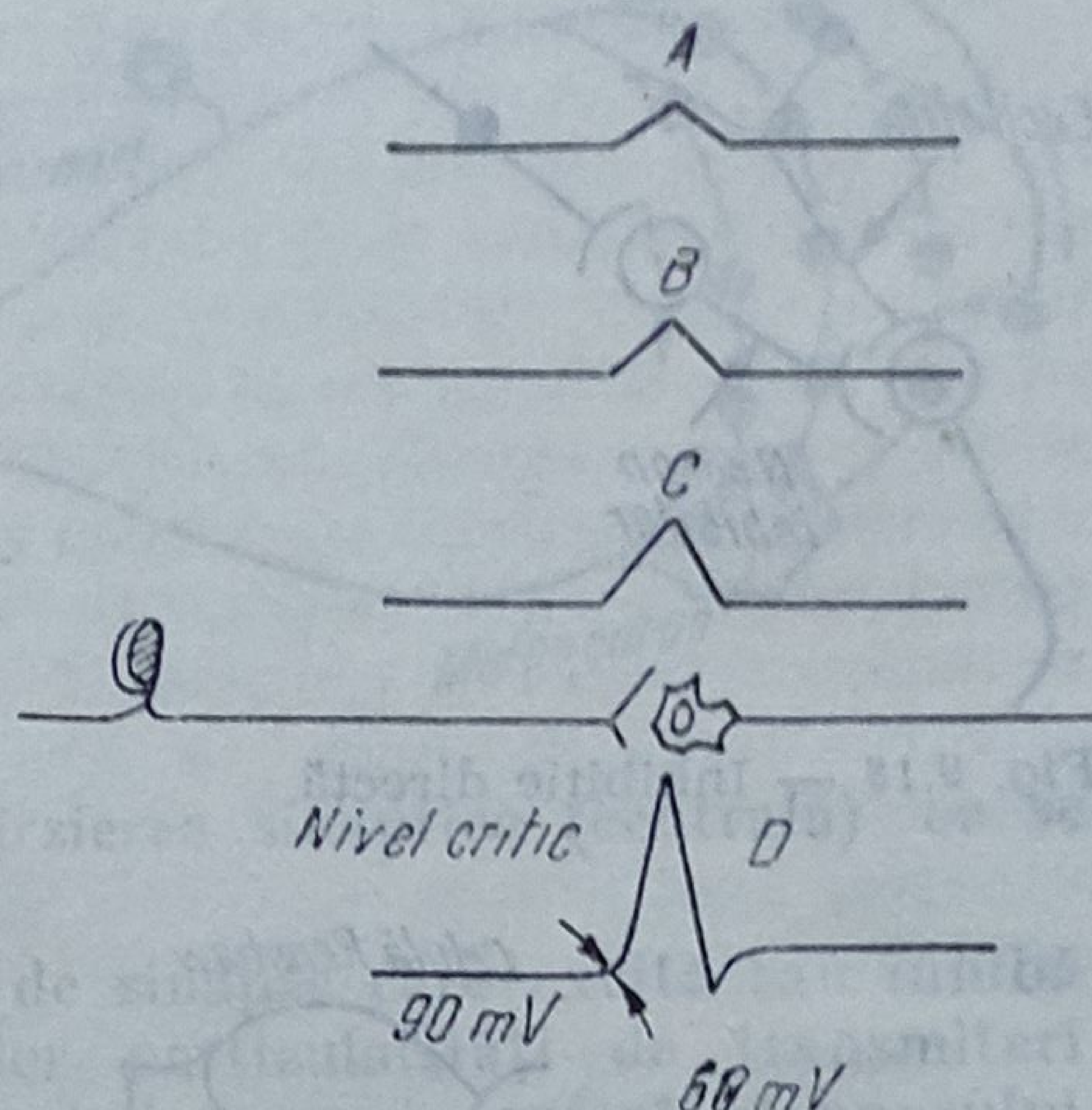


Fig. 9.17 — Stimuli gradați progresiv (A, B, C) care produc un potențial postsinaptic excitator (PPSE). D — depolarizarea a atins nivelul critic (de aprindere), fiind urmată de un curent de acțiune propagat în cilindrax.

Excitația ia naștere în apropierea emergenței axonale, unde pragul excitabilității este mai scăzut. La acest nivel potențialul de acțiune apare la o depolarizare mai mică. Se propagă și retrograd, și în restul corpului neuronal, dar nu la neuronul presinaptic, în acord cu conducerea unilaterală a impulsului prin sinapsă.

Neuromediatorii inhibitori (GABA ș.a.) produc o inhibiție neuronală prin hiperpolarizare. Astfel apare un potențial postsinaptic inhibitor (PPSI), care crește pragul excitabilității, fiind nevoie de o stimulare mai puternică pentru apariția unui potențial de acțiune, de depolarizare deci relativ mai importantă (de exemplu de la —75 mV la —59 mV, deci cu 16 mV în loc de 11 mV). Inhibiția neuronală, ca și repolarizarea după un stimul, are loc prin efluxul ionilor de potasiu. Deci ionii de sodiu sînt importanți pentru PPSE și pentru apariția potențialelor de vîrf, iar cel de K pentru hiperpolarizare, deci pentru apariția PPSI.

Tipuri de inhibiție neuronală

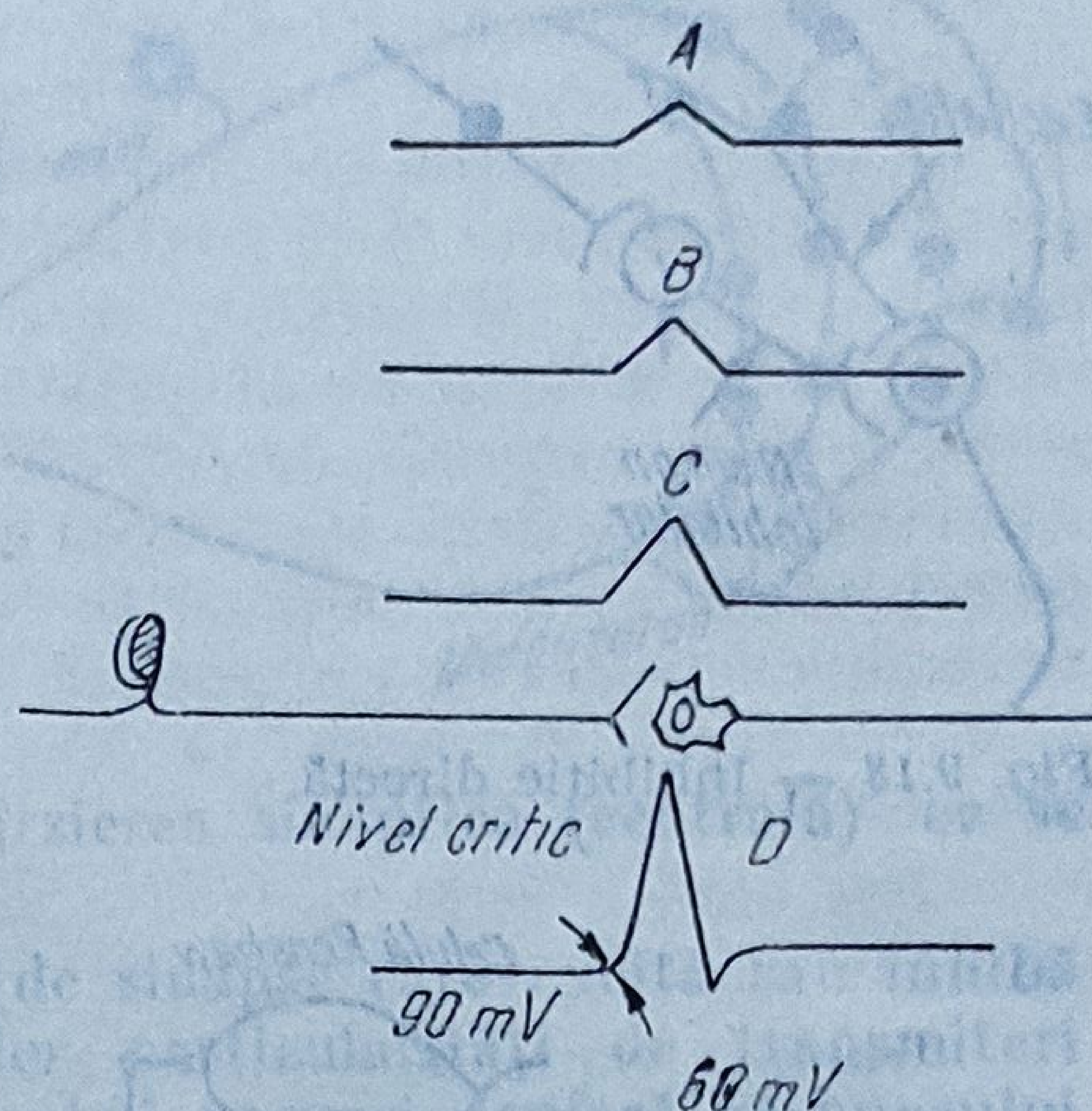
Inhibiția neuronală este produsă prin acțiunea unor neuromediatori inhibitori. Neuronul poate fi însă stimulat și excitat concomitent prin butoni terminali diferiți.

Inhibiția neuronală produsă prin hiperpolarizare este tot atît de importantă ca și excitația. Prin ea, răspunsul motor este modelat, realizînd, de exemplu, o coordonare între activitatea mușchilor antagoniști. Inhibiția neuronală, cum a fost studiată pe motoneuroni, este de mai multe tipuri. Există inhibiție *directă, presinaptică* și *recurentă* (de tip Renshaw). Este realizată prin PPSI.

Neuronul poate fi inhibat prin terminații axonale diferite. Aceasta este o *inhibiție directă*, deoarece se exercită asupra unui neuron postsinaptic (fig. 9.18).

Inhibiția presinaptică este produsă de neuroni inhibitori care acționează pe terminațiile celor excitatori sau pe axonii lor (fig. 9.19). Aceasta diminuă efectul de depolarizare al mediatorilor excitatori la nivelul sinapsei așa cum rezultă din scăderea potențialului postsinaptic.

Fig. 9.17 — Stimuli gradați progresiv (A, B, C) care produc un potențial postsinaptic excitator (PPSE). D — depolarizarea a atins nivelul critic (de aprindere), fiind urmată de un curent de acțiune propagat în cilindrax.



Excitația ia naștere în apropierea emergenței axonale, unde pragul excitabilității este mai scăzut. La acest nivel potențialul de acțiune apare la o depolarizare mai mică. Se propagă și retrograd, și în restul corpului neuronal, dar nu la neuronul presinaptic, în acord cu conducerea unilaterală a impulsului prin sinapsă.

Neuromediatorii inhibitori (GABA ș.a.) produc o inhibiție neuronală prin hiperpolarizare. Astfel apare un potențial postsinaptic inhibitor (PPSI), care crește pragul excitabilității, fiind nevoie de o stimulare mai puternică pentru apariția unui potențial de acțiune, de depolarizare deci relativ mai importantă (de exemplu de la —75 mV la —59 mV, deci cu 16 mV în loc de 11 mV). Inhibiția neuronală, ca și repolarizarea după un stimul, are loc prin efluxul ionilor de potasiu. Deci ionii de sodiu sînt importanți pentru PPSE și pentru apariția potențialelor de vîrf, iar cel de K pentru hiperpolarizare, deci pentru apariția PPSI.

Tipuri de inhibiție neuronală

Inhibiția neuronală este produsă prin acțiunea unor neuromediatori inhibitori. Neuronul poate fi însă stimulat și excitat concomitent prin butoni terminali diferiți.

Inhibiția neuronală produsă prin hiperpolarizare este tot atît de importantă ca și excitația. Prin ea, răspunsul motor este modelat, realizînd, de exemplu, o coordonare între activitatea mușchilor antagoniști. Inhibiția neuronală, cum a fost studiată pe motoneuroni, este de mai multe tipuri. Există inhibiție *directă*, *presinaptică* și *recurentă* (de tip Renshaw). Este realizată prin PPSI.

Neuronul poate fi inhibat prin terminații axonale diferite. Aceasta este o *inhibiție directă*, deoarece se exercită asupra unui neuron postsinaptic (fig. 9.18).

Inhibiția presinaptică este produsă de neuroni inhibitori care acționează pe terminațiile celor excitatori sau pe axonii lor (fig. 9.19). Aceasta diminuă efectul de depolarizare al mediatorilor excitatori la nivelul sinapsei așa cum rezultă din scăderea potențialului postsinaptic.

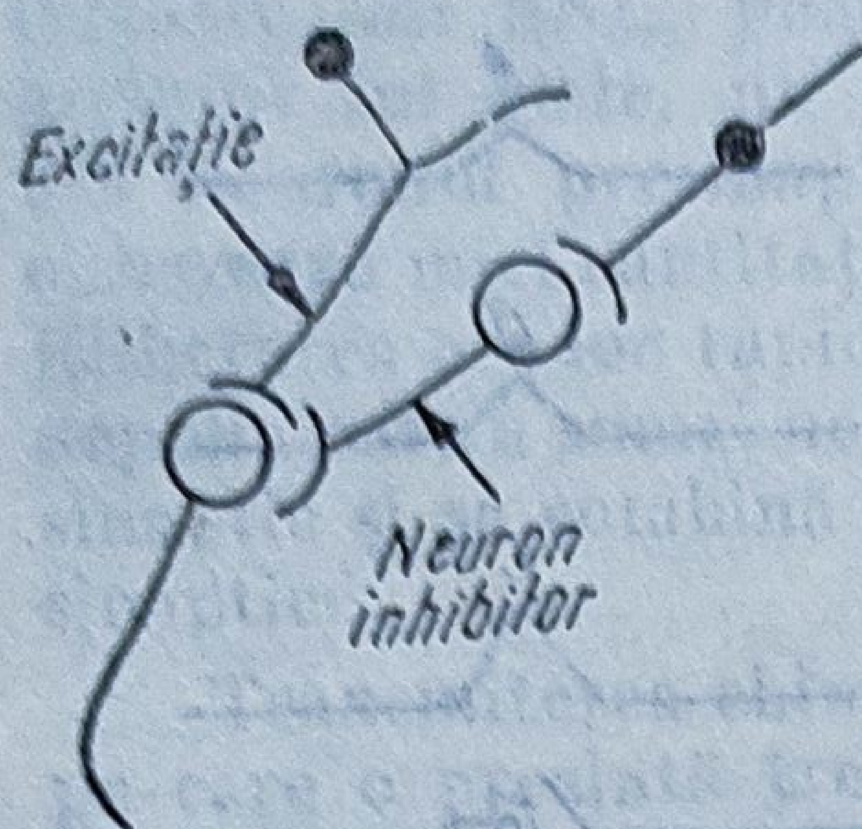


Fig. 9.18 — Inhibiție directă.

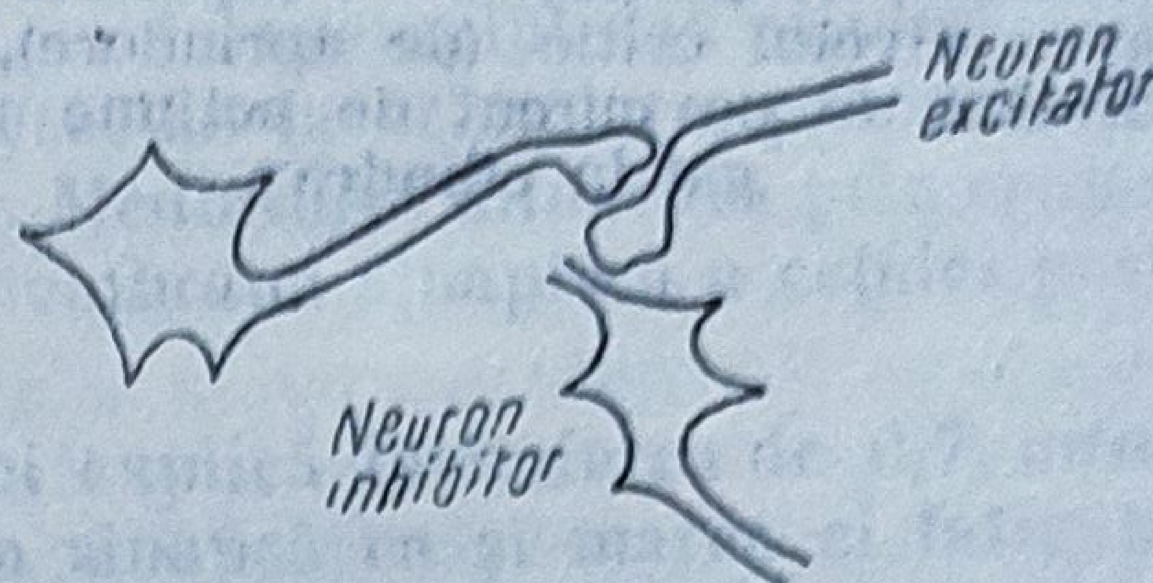


Fig. 9.19 — Inhibiție presinaptică.

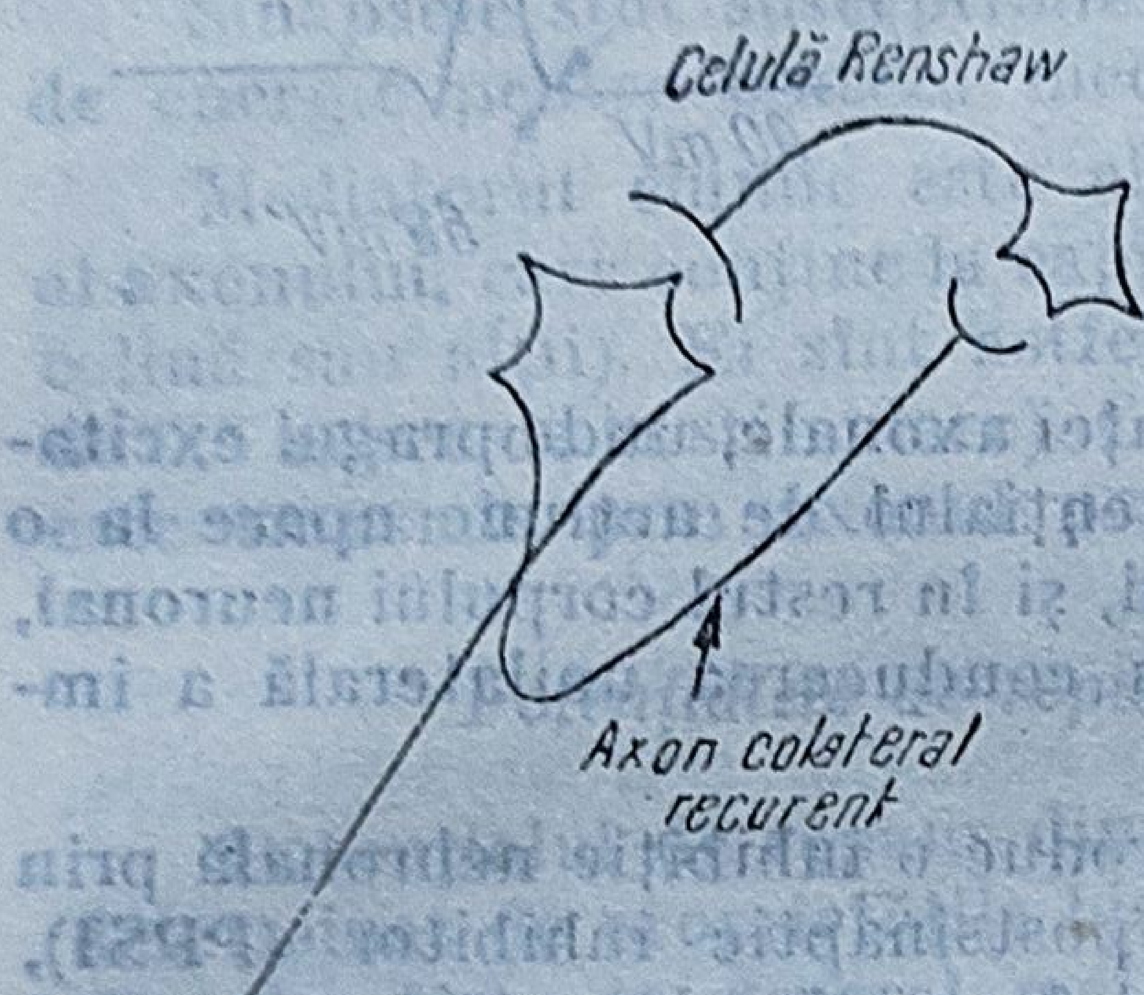


Fig. 9.20 — Inhibiție de tip Renshaw.

Inhibiția recurentă este mediată de celulele Renshaw, care sînt intercalate într-o ramificație axonală recurentă a axonului postsinaptic. Stimulul se întoarce astfel la motoneuron, pe care îl inhibă prin hiperpolarizare (fig. 9.20).

PROPRIETĂȚILE CENTRILOR NERVOȘI

Conducerea unilaterală a impulsului. După cum s-a văzut, în fibra nervoasă impulsul este transmis în ambele sensuri. În centrii nervoși transmiterea este însă unilaterală, prin depolarizarea produsă de neuromediatorul eliberat la nivelul butonului terminal.

Întîrzierea sinaptică. Perioada latentă a unui reflex este mai mare decît cea justificată de timpul necesar pentru stimularea receptorului, pentru conducerea prin căile aferente și eferente și pentru răspunsul organului efector (mușchi striat — pentru că perioada latentă a contracției lui este scurtă). Perioada latentă mai lungă decît cea justificată prin timpii amintiți a unui reflex se explică prin întîrzierea centrală sinaptică, adică prin timpul necesar ca un stimul să fie transmis de la terminația axonală la dendrite sau la corpul neuronal. La nivelul fiecărei sinapse impulsul întîrzie cu 0,5 – 0,7 m/sec. Cu cît la un reflex participă în centrul nervos un număr mai mare de neuroni cu atît întîrzierea centrală (sinaptică) este mai mare (fig. 9.21). În consecință, după durata perioadei latente se poate aprecia (cu aproximație) și numărul neuronilor care participă la transmiterea excitației prin centrul nervos.

Dacă din perioada latentă a unui reflex se scade timpul necesar pentru transmiterea aferentă și eferentă a impulsului se obține timpul necesar pentru

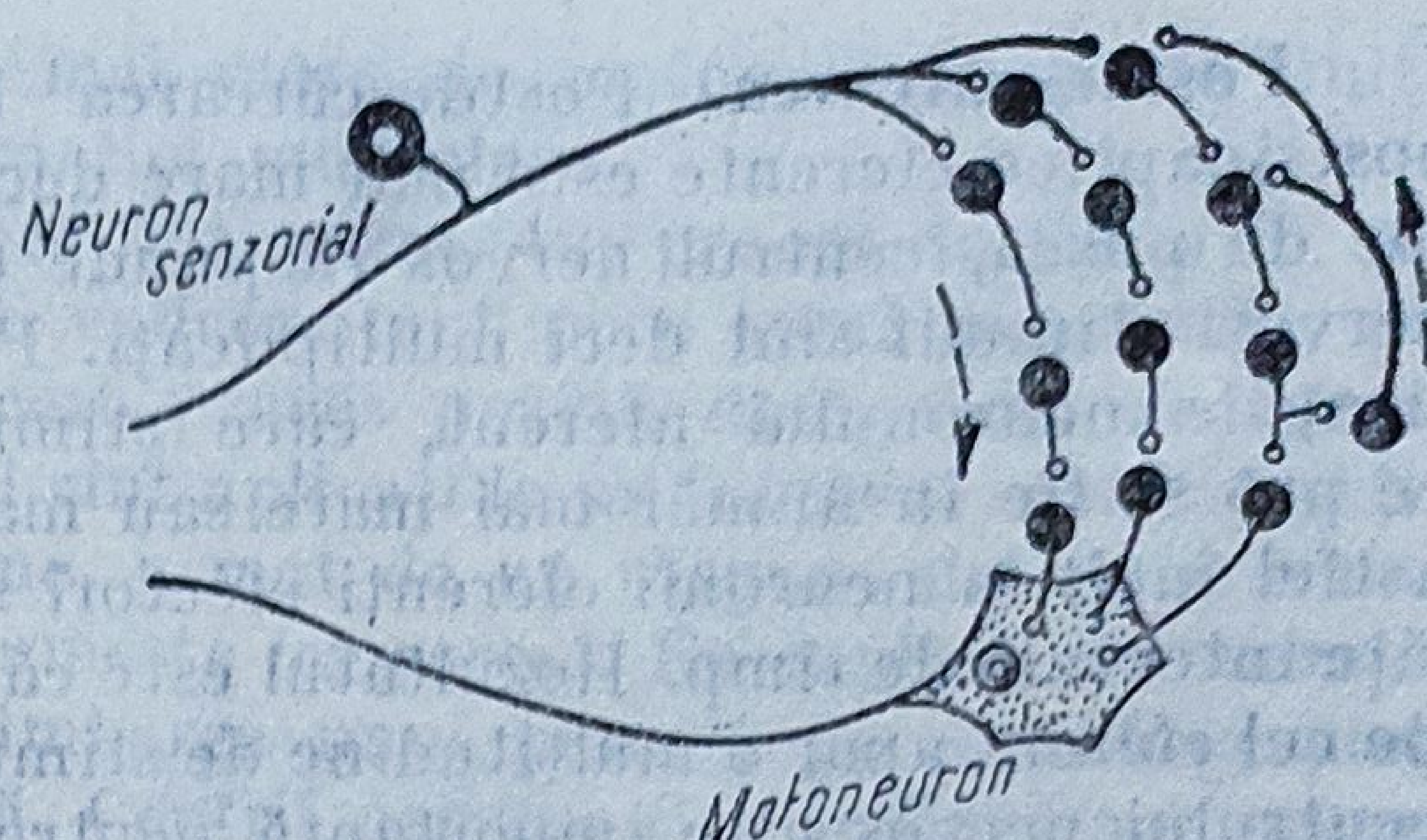
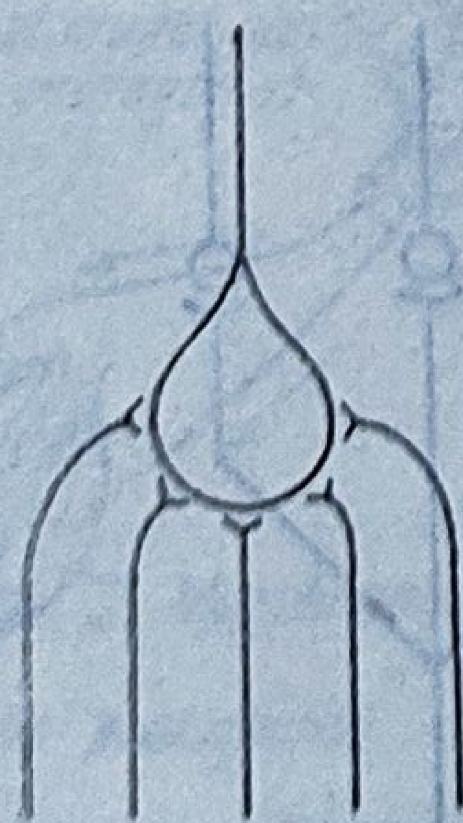


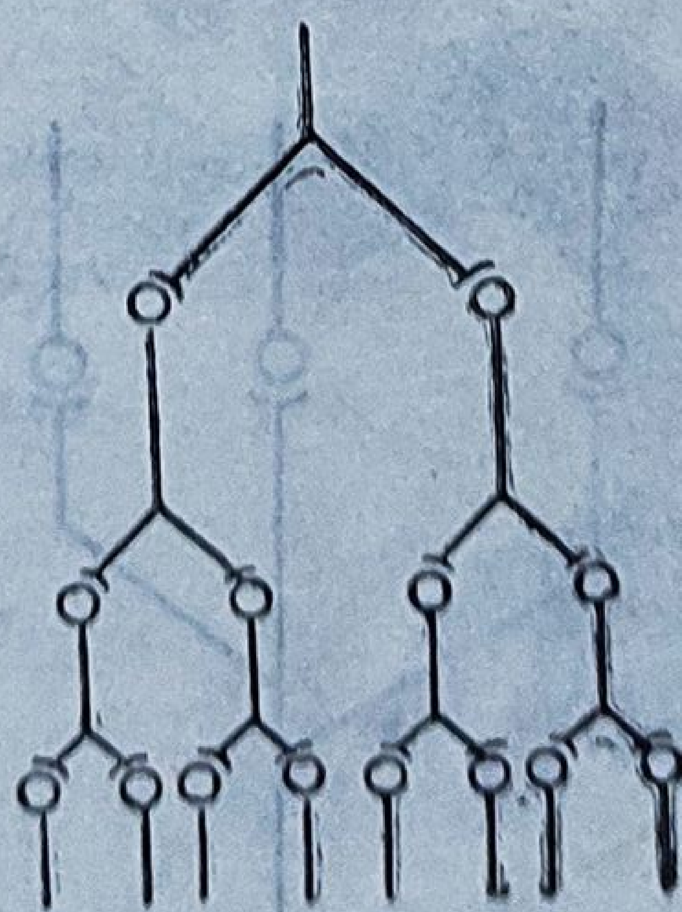
Fig. 9.21 — Transmitere sinaptică cu neuroni intercalaţi, inclusiv inhibitori.

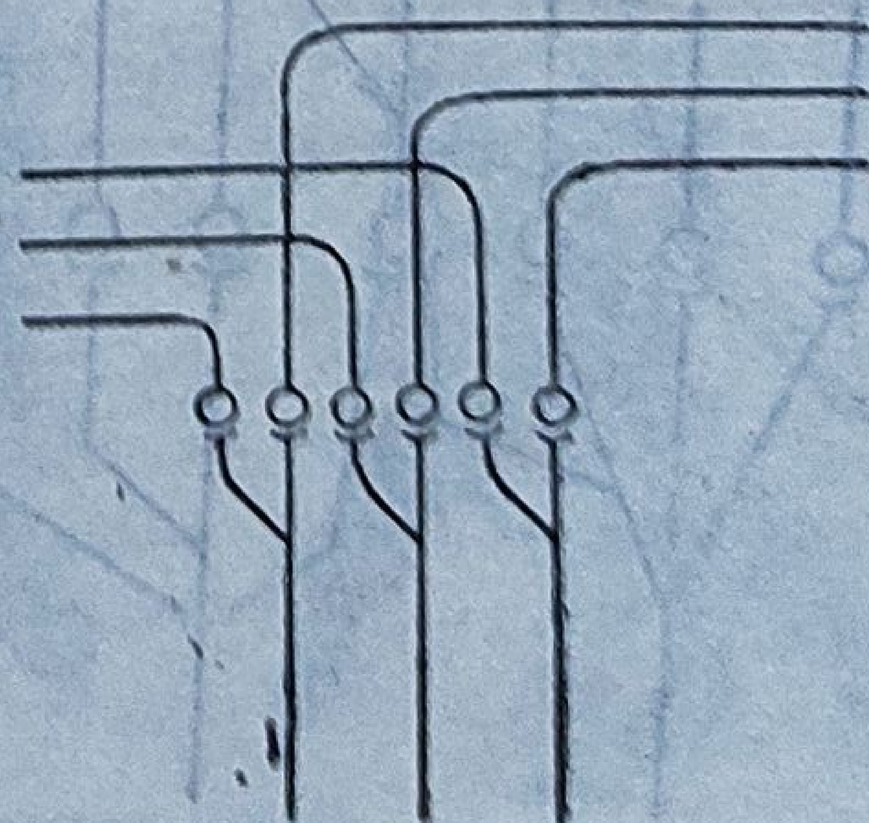
transmiterea prin centrul nervos sau întîrzierea sinaptică (centrală) ce se numeşte *timpul redus* al reflexului.

Centrii nervoşi conţin o multitudine de sinapse care excită sau inhibă neuronii postsinaptici. Datorită diferitelor particularităţi de transmiteri sinaptice (excitaţie, inhibiţie, sumaţie) centrii nervoşi conferă răspunsului motor reflex un caracter adecvat motivaţiei. Aceste interrelaţii sînt diferite. Toate se bazează pe o stare de excitaţie sau de inhibiţie a neuronilor postsinaptici, adică pe existenţa unui PPSE sau PPSI. Există şi modificări de polarizare temporală, în sensul că după o excitaţie neuronul este supus un scurt interval unei hiperpolarizări, avînd deci nevoie pentru ca excitaţia să se propage de un stimul de o intensitate mai mare, aspect caracteristic de fapt şi altor ţesuturi, ca cel muscular striat, miocardic sau scheletic. În centrii nervoşi intervin şi relaţii între neuroni în funcţie de raportul dintre numărul neuronilor presinaptici faţă de cei postsinaptici (convergenţi şi divergenţi) de stimularea sincronă sau succesivă a neuronului eferent ş.a.

Convergenţa şi divergenţa. La suprafaţa unui neuron pot să ajungă butoni terminali ai unui număr mai mare de axoni, prin convergenţă (fig. 9.22). Pe de altă parte ramificaţiile unui singur axon pot să fie conectate prin sinapsă cu mai multe corpuri neuronale, fenomen denumit divergenţă (fig. 9.23 şi 9.24). Se presupune că fiecare din cele cca 14 miliarde de neuroni primeşte aferenţe axonale de la cca 100 de neuroni (numărul lor poate fi şi mai mare) şi trimite terminaţii axonale la cca 100 de neuroni. Posibilităţile de interconexiune neuronală sînt deci practic infinite.


Fig. 9.22 — Convergenţă.


Fig. 9.23 — Divergenţă.


Fig. 9.24 — Divergenţă a unor impulsuri diferite.

Postdescărcarea. Postdescărcarea înseamnă că numărul impulsurilor postsinaptice eferente este mai mare decît al celor sinaptice aferente. „La un foc de pușcă, centrul nervos răspunde cu o salvă de mitralieră". În centrii nervoși stimulii sînt deci multiplicați. Postdescărcarea se explică prin ramificațiile neuronului aferent, care stimulează asincron neuroni intercalați, ce pot să fie în număr mai mare sau mai mic, printre care și unii inhibitori, astfel încît la neuronii eferenți efectori stimulii convergenți ajung după diferite intervale de timp. Rezultatul este că la un stimul unic al nervului aferent, pe cel eferent apar o multitudine de stimuli. Multiplicarea stimulului la nivelul centrului nervos este importantă pentru realizarea contracției tetanice, care este contracția fiziologică a mușchiului striat și care necesită o anumită frecvență a stimulării.

Recrutarea. Prin recrutare se înțelege creșterea numărului de motoneuroni excitați în funcție de intensitatea stimulului.

Ocluzia centrală și marginea subliminală. Stimulînd un nerv aferent cu o anumită intensitate (aferent și eferent se referă totdeauna la centrul nervos, nu la organul efector) se obține o contracție musculară care realizează o anumită forță, de exemplu, de 1 kg. Stimulînd ulterior un nerv învecinat cu aceeași intensitate se obține o contracție de forță asemănătoare (1 kg). Dacă cei doi nervi învecinați sînt stimulați concomitent cu un stimul puternic, forța realizată poate fi mai mică decît cea obținută prin stimularea succesivă (de exemplu 1,5 în loc de 2 kg), fenomen explicat prin excitarea prin cele două aferențe în centrii nervoși a unei zone comune de motoneuroni. Fenomenul se numește *ocluzie centrală* (fig. 9.25).

În cazul unei stimulări mai slabe, dimpotrivă, efectul obținut poate fi mai mare decît cel justificat prin stimularea succesivă a doi nervi învecinați. Acest fenomen poartă denumirea de *margine subliminală* (fig. 9.26) și se explică prin faptul că un număr de neuroni aflați în afara zonei de stimulare sînt și ei excitați, cu o intensitate subliminală, generînd în somă un PPSE. Prin prezența a două excitații învecinate se creează o anumită zonă în care survin la nivelul aceluiași neuron doi stimuli subliminali, al căror efect se sumează, depolarizarea atingînd nivelul de geneză al unui potențial de acțiune. În

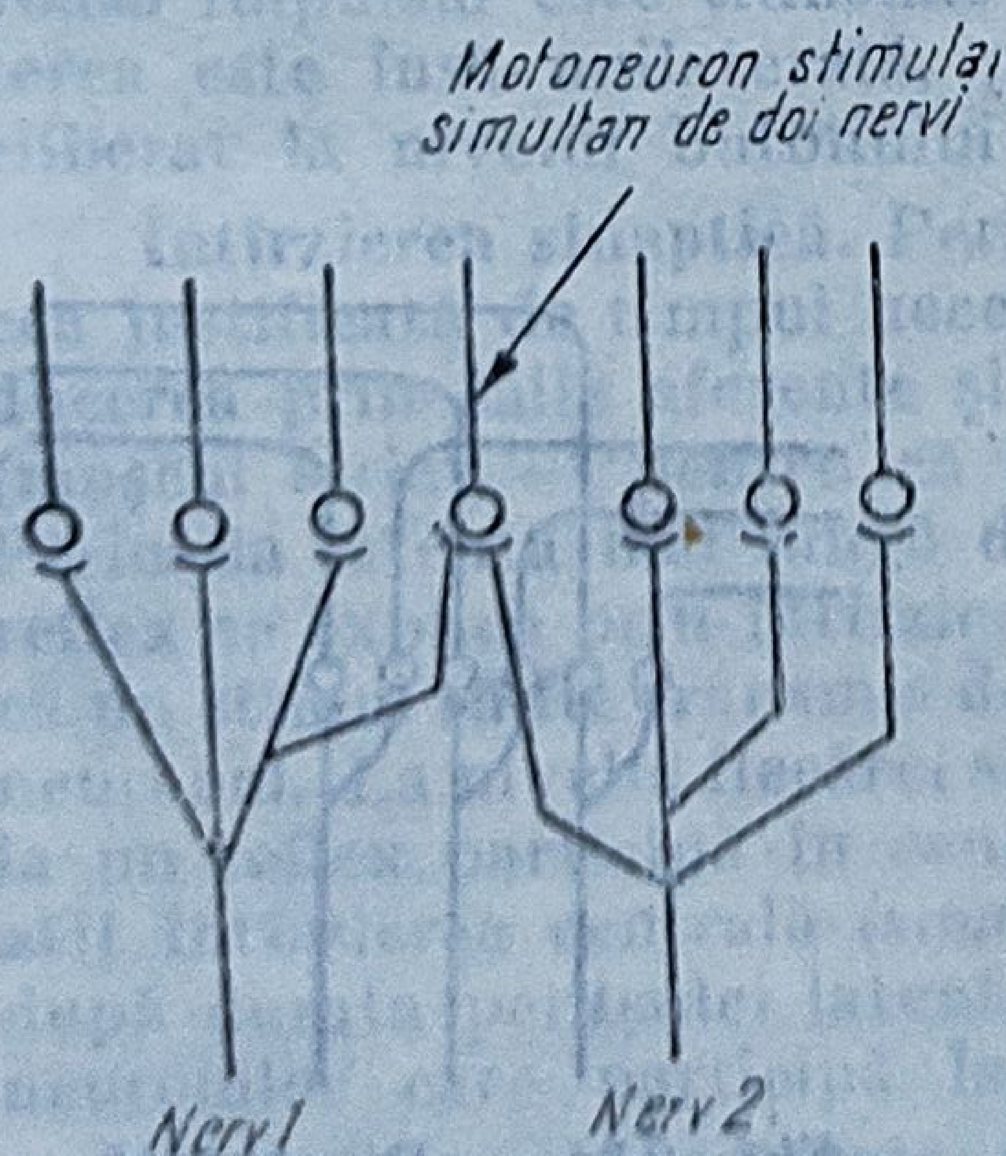


Fig. 9.25 — Ocluzie centrală.

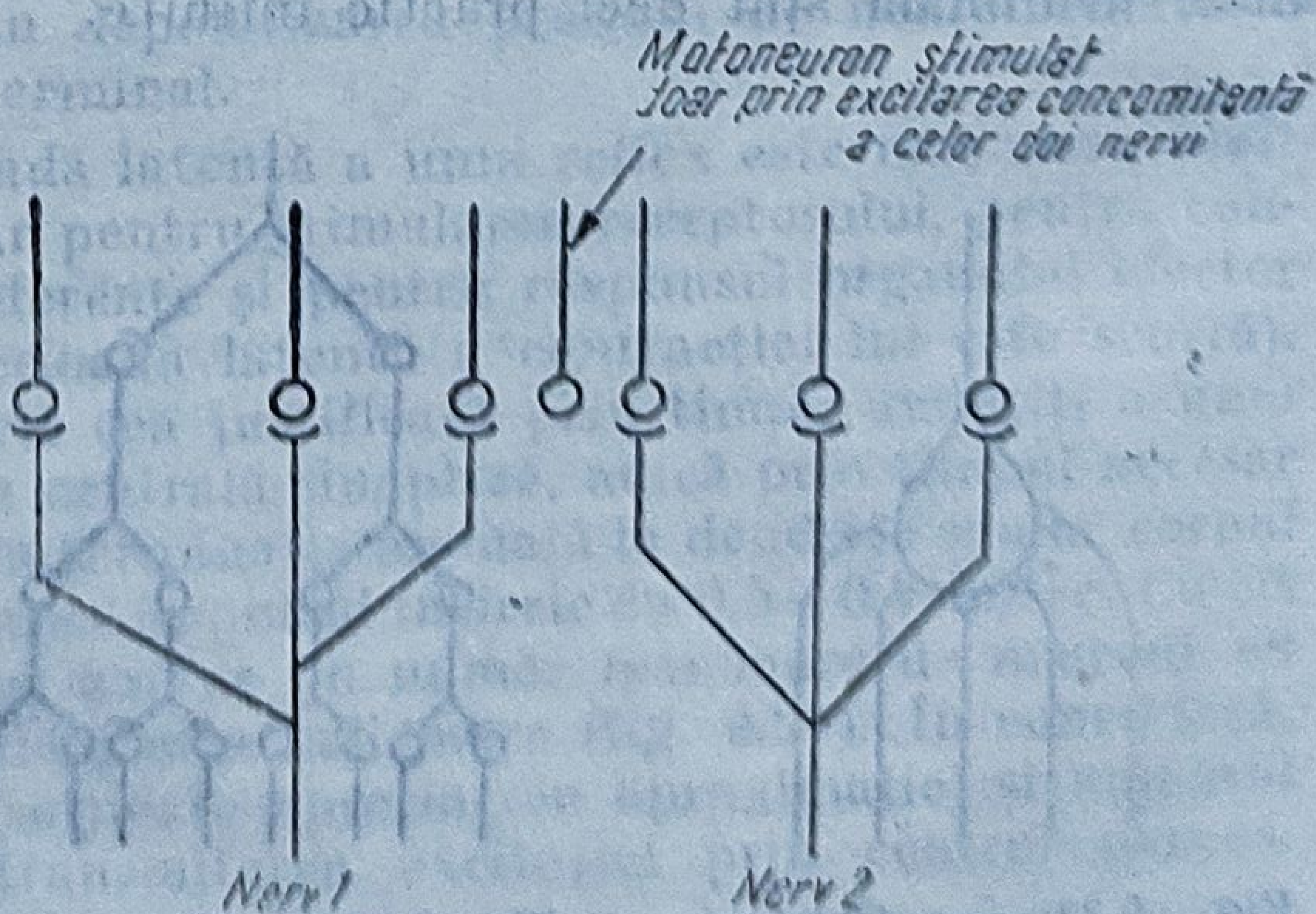


Fig. 9.26 — Margine subliminală.

Postdescărcarea. Postdescărcarea înseamnă că numărul impulsurilor postsinaptice eferente este mai mare decît al celor sinaptice aferente. „La un foc de pușcă, centrul nervos răspunde cu o salvă de mitralieră". În centrii nervoși stimulii sînt deci multiplicați. Postdescărcarea se explică prin ramificațiile neuronului aferent, care stimulează asincron neuroni intercalați, ce pot să fie în număr mai mare sau mai mic, printre care și unii inhibitori, astfel încît la neuronii eferenți efectori stimulii convergenți ajung după diferite intervale de timp. Rezultatul este că la un stimul unic al nervului aferent, pe cel eferent apar o multitudine de stimuli. Multiplicarea stimulului la nivelul centrului nervos este importantă pentru realizarea contracției tetanice, care este contracția fiziologică a mușchiului striat și care necesită o anumită frecvență a stimulării.

Recrutarea. Prin recrutare se înțelege creșterea numărului de motoneuroni excitați în funcție de intensitatea stimulului.

Ocluzia centrală și marginea subliminală. Stimulînd un nerv aferent cu o anumită intensitate (aferent și eferent se referă totdeauna la centrul nervos, nu la organul efector) se obține o contracție musculară care realizează o anumită forță, de exemplu, de 1 kg. Stimulînd ulterior un nerv învecinat cu aceeași intensitate se obține o contracție de forță asemănătoare (1 kg). Dacă cei doi nervi învecinați sînt stimulați concomitent cu un stimul puternic, forța realizată poate fi mai mică decît cea obținută prin stimularea succesivă (de exemplu 1,5 în loc de 2 kg), fenomen explicat prin excitarea prin cele două aferențe în centrii nervoși a unei zone comune de motoneuroni. Fenomenul se numește *ocluzie centrală* (fig. 9.25).

În cazul unei stimulări mai slabe, dimpotrivă, efectul obținut poate fi mai mare decît cel justificat prin stimularea succesivă a doi nervi învecinați. Acest fenomen poartă denumirea de *margine subliminală* (fig. 9.26) și se explică prin faptul că un număr de neuroni aflați în afara zonei de stimulare sînt și ei excitați, cu o intensitate subliminală, generînd în somă un PPSE. Prin prezența a două excitații învecinate se creează o anumită zonă în care survin la nivelul aceluiași neuron doi stimuli subliminali, al căror efect se sumează, depolarizarea atingînd nivelul de geneză al unui potențial de acțiune. În

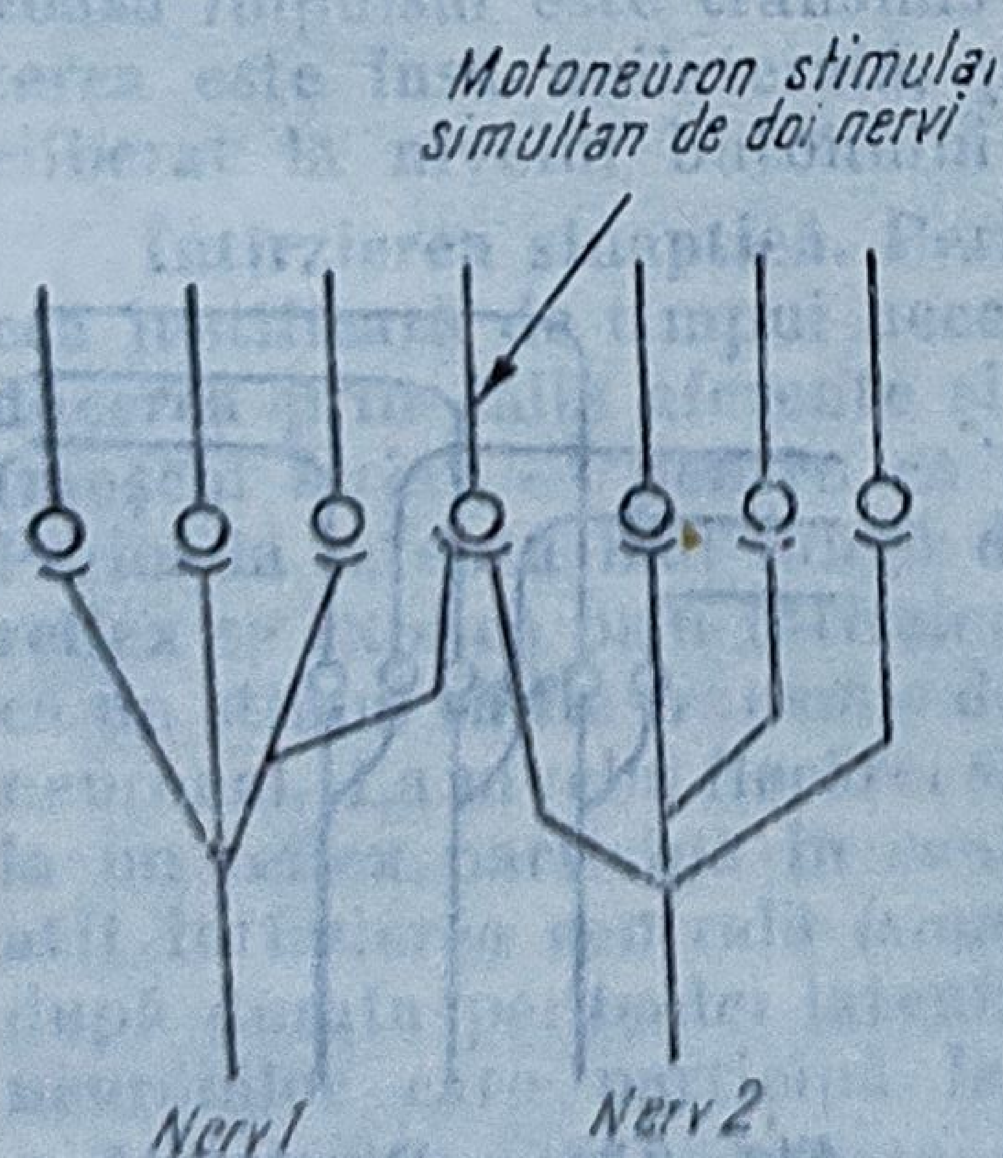


Fig. 9.25 — Ocluzie centrală.

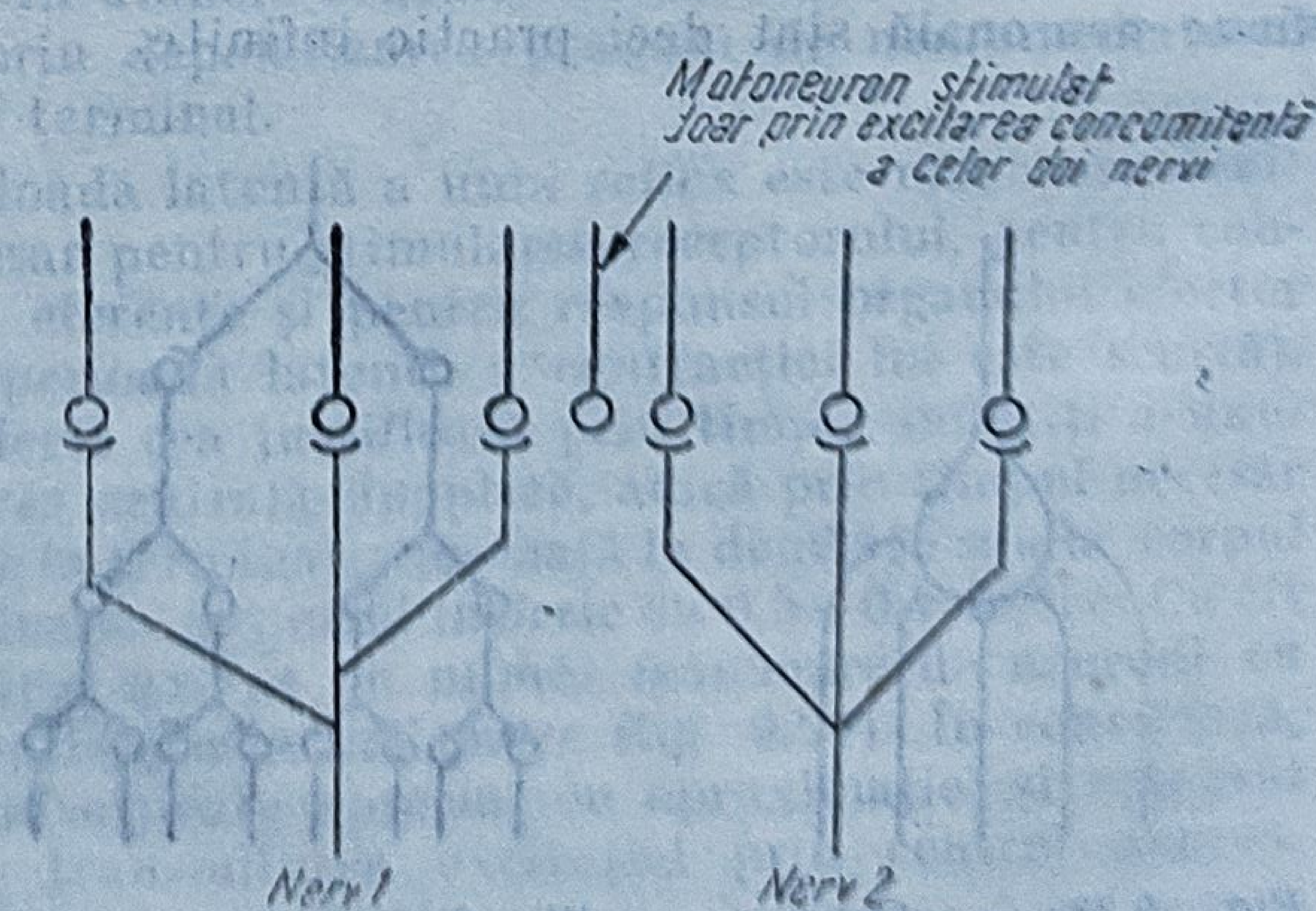


Fig. 9.26 — Margine subliminală.

consecință este activat un număr mai mare de motoneuroni și de unități motorii, crescînd astfel forța contracției musculare.

Marginea subliminală se produce deci printr-un proces de sumație, prin care doi stimuli subpragali, aplicați concomitent pe o somă neuronală, provoacă un potențial de acțiune. Acest proces poartă denumirea de *sumație spațială*. Dacă doi stimuli subpragali sînt aplicați la un interval scurt se obține de asemenea un potențial de acțiune, urmat de un răspuns din partea mușchiului motor. Această *sumație* se numește *temporală*. Ea explică, de exemplu, reacția de grataj apărută după plimbarea unui parazit pe suprafața pielii.

Inducția simultană și succesivă. Centrii nervoși sînt sediul unor procese de coordonare care sincronizează activitatea mușchilor antagoniști. Coordonarea este realizată prin inducție, care poate fi simultană sau succesivă. De exemplu, concomitent cu stimularea neuronilor care inervează extensorii unui membru se produce relaxarea flexorilor, care sînt antagoniști. Fenomenul se numește *inducția negativă simultană*.

Acesta este un proces de coordonare locală, probabil prin inhibiție neuronală directă. Astfel, de exemplu, în decursul reflexului miotatic, impulsurile aferente sînt transmise neuronilor motori ai extensorilor, în timp ce este stimulat și un neuron inhibitor intercalar care inhibă motoneuronii flexorilor (fig. 9.27).

După ce motoneuronii extensorilor au fost stimulați, ei sînt inhibați, probabil prin hiperpolarizare. Fenomenul se numește *inducție negativă succesivă*. În același timp, flexorii, anterior inhibați, sînt stimulați, tot prin inducție succesivă, însă pozitivă. Prin această interferență dintre excitația și inhibiția din centrii nervoși sînt coordonate extensia și flexia unui membru (fig. 9.28). Prin asemenea relații centrale sînt coordonate și mișcările din timpul mersului. Procese de inducție succesivă survin și la nivelul altor centri nervoși care aferentează musculatura antagonistă, ca, de exemplu, în centrii nervoși

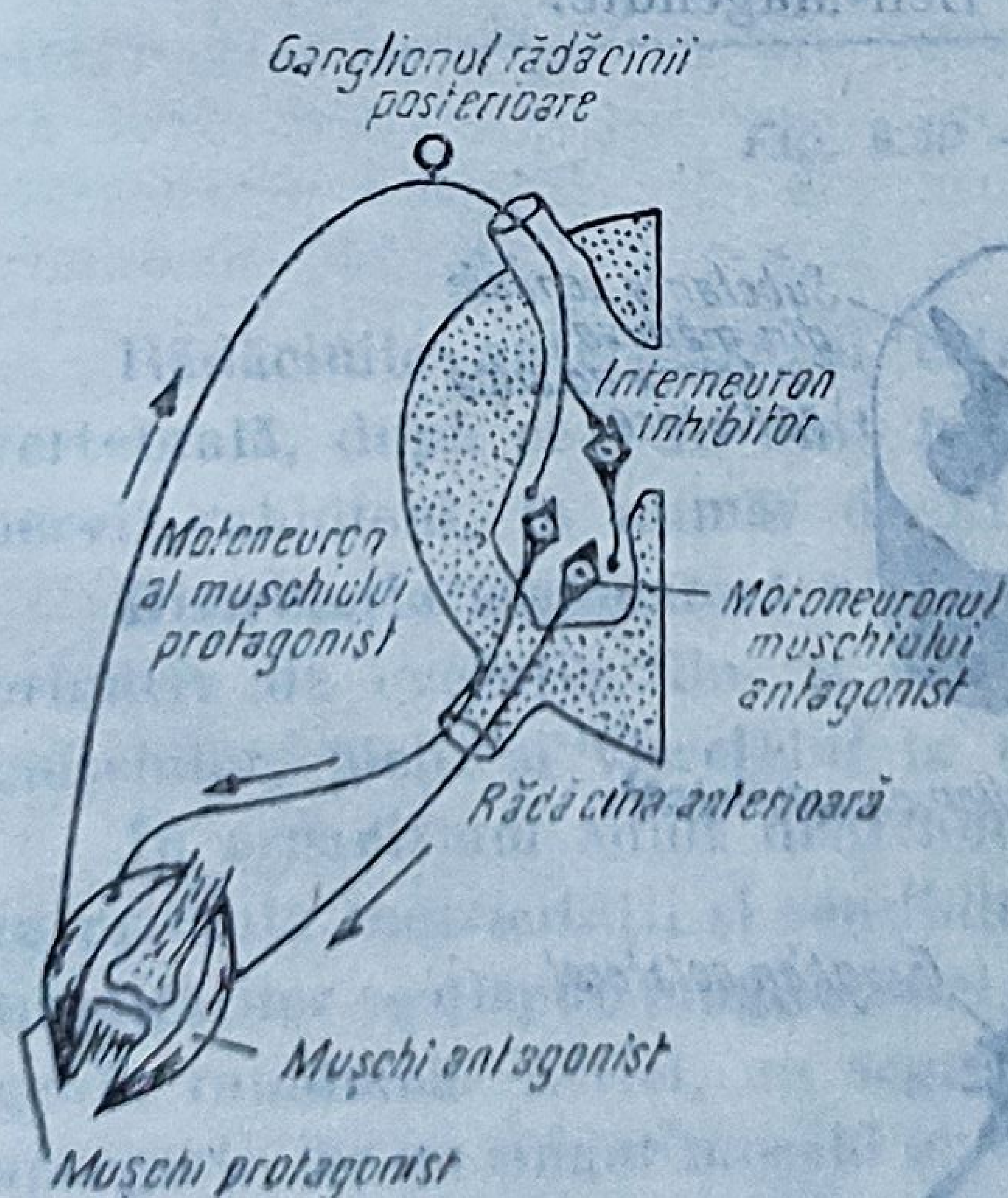


Fig. 9.27 — Conexiuni centrale în coordonarea mușchilor antagoniști (după Ganong).

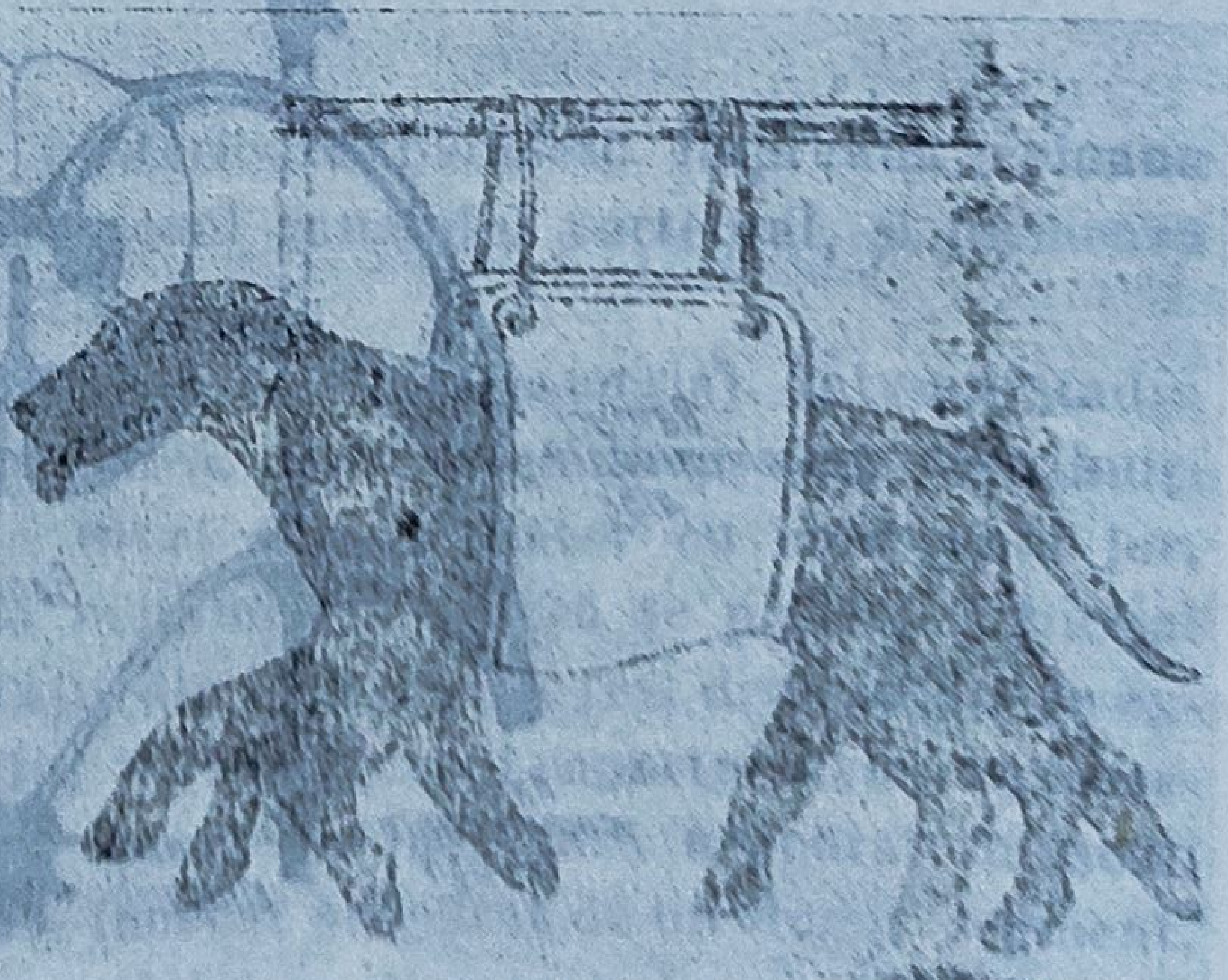


Fig. 9.28 — Mișcări de deplasare ale membrelor determinate de reacțiile intercentrale de inducție simultană și succesivă.

din trunchiul cerebral care comandă mişcările de masticaţie, coordonînd coborîrea şi ridicarea mandibulei.

Iradierea. Este fenomenul prin care creşterea intensităţii stimulului activează o populaţie progresiv mai mare de neuroni centrali.

Arcul reflex se închide prin transmiterea excitaţiei la neuronii efectori care acţionează asupra diferitelor organe.

MĂDUVA SPINĂRII

Sistemul nervos este format din encefal şi măduva spinării. Măduva spinării are funcţie de *centru reflex* şi *de conducere*.

Funcţia reflexă a măduvei spinării a fost descrisă de Prohaska (1784), care a constatat persistenţa reflexului de apărare la broasca decapitată.

Structura. Măduva spinării este alcătuită din 30 segmente, corespunzătoare cu vertebrele : 8 cervicale, 12 toracale (dorsale), 5 lombare şi 5 sacrate.

Printr-o secţiune transversală a măduvei se observă central o zonă de substanţă cenuşie în formă de H sau de „aripi de fluture", care conţine corpurile neuronale, iar periferic, o zonă de substanţă albă, formată din fibre nervoase (fig. 9.29).

Substanţa cenuşie formează două coarne sau coloane anterioare (ventrale) şi două posterioare (dorsale). În coarnele anterioare se află corpii neuronali ai celulelor motorii. La nivelul porţiunii toracale şi lombare superioare se pot distinge şi coarnele laterale, unde se află corpii neuronali ai fibrelor vegetative simpatice, care părăsesc măduva prin rădăcinile anterioare.

În coarnele posterioare pătrund axonii celulelor senzoriale, iar prin cele anterioare părăsesc măduva fibrele neuronale motoare. Rădăcinile posterioare sînt deci senzitive (aferente) şi cele anterioare sînt motoare (eferente), dispoziţie precizată prin legea Bell-Magendie.

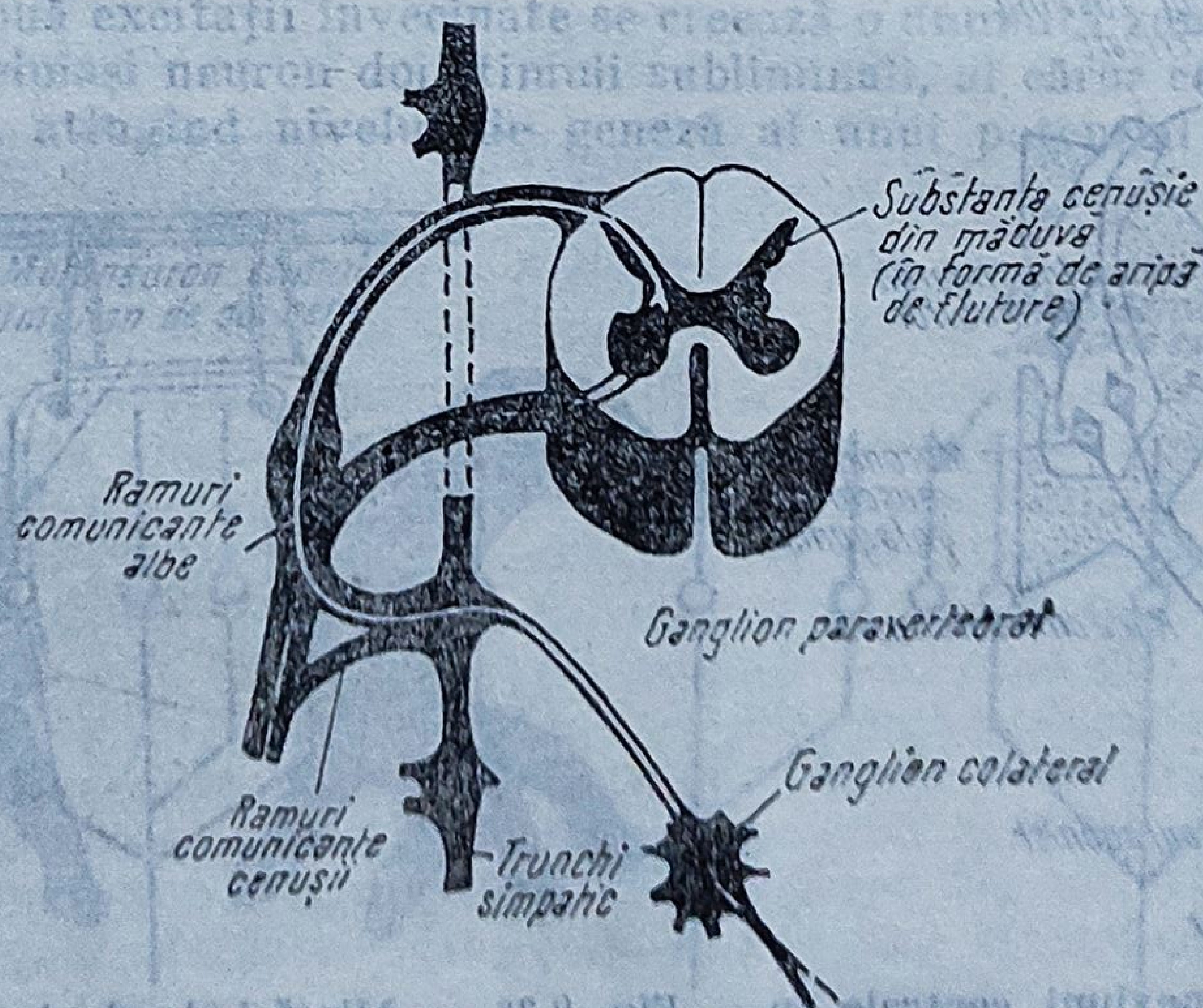


Fig. 9.29 — Secţiune prin măduva spinării (după Best şi Taylor).

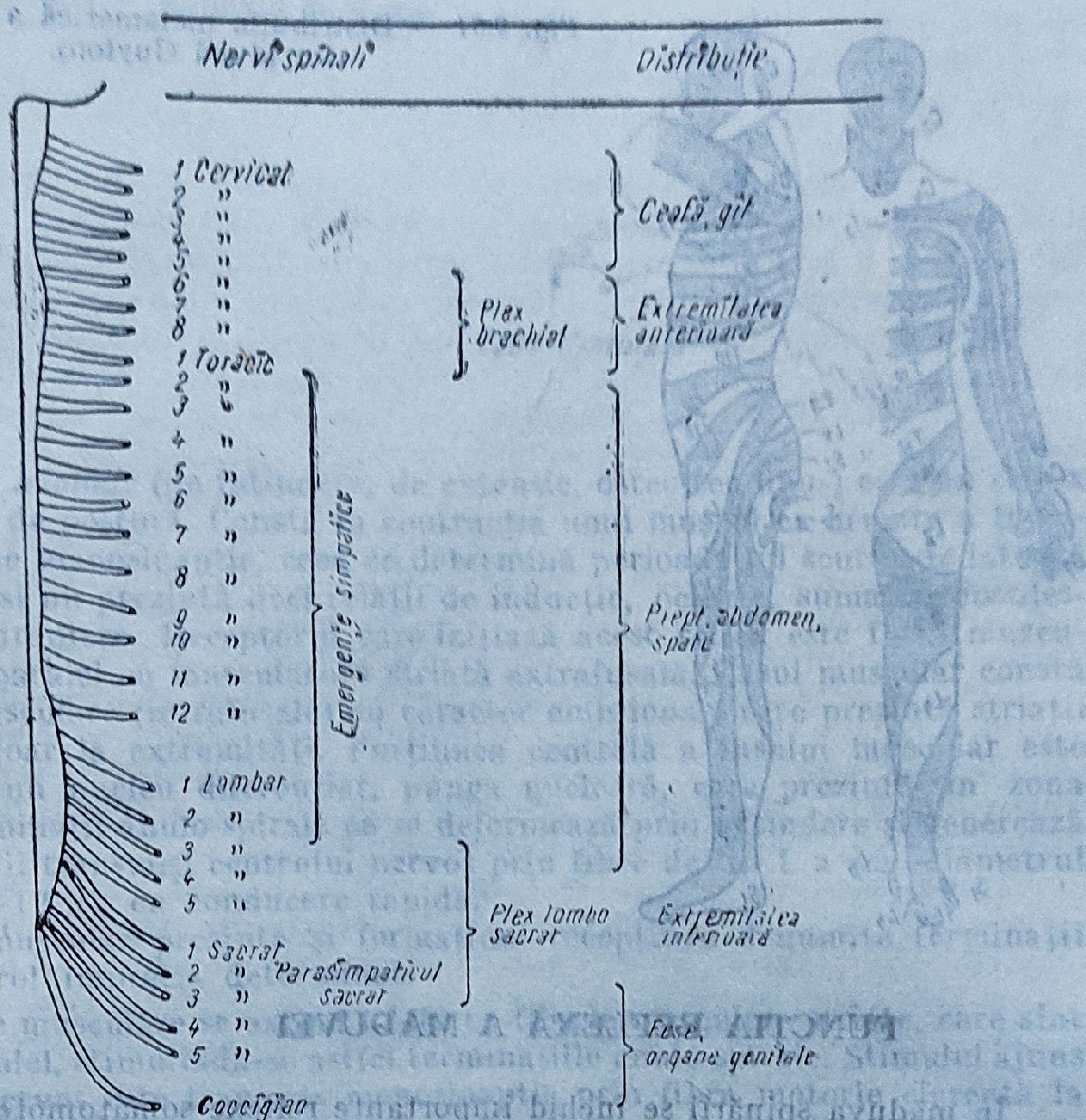


Fig. 9.30 — Nervii rahidieni.

Rădăcinile anterioare şi cele posterioare părăsesc împreună coloana vertebrală, după ce s-au unit în interiorul canalului vertebral, şi formează nervii rahidieni, în număr de 31 (fig. 9.30).

Distribuţia segmentară a nervilor rahidieni (metameria). Într-un stadiu primitiv de evoluţie filo- şi ontogenetică, nervii rahidieni sînt distribuiţi muşchilor, pielii şi viscerelor la un nivel corespunzător cu emergenţa lor.

În organismul adult distribuţia metamerică strictă se păstrează numai în privinţa motricităţii şi sensibilităţii din trunchi. În rest dermatoamele extremităţilor se dispun longitudinal (fig. 9.31), pierzînd raportul strict cu emergenţa rahidiană. Astfel, un segment spinal nu inervează neapărat muşchii apropiaţi, iar un singur muşchi nu este inervat neapărat de un singur segment. Inervaţia metamerică a pielii şi a muşchilor se disociază de cea a viscerelor, acelaşi segment spinal inervînd formaţiuni viscerale aflate la mare distanţă de muşchii şi de pielea pe care o inervează.

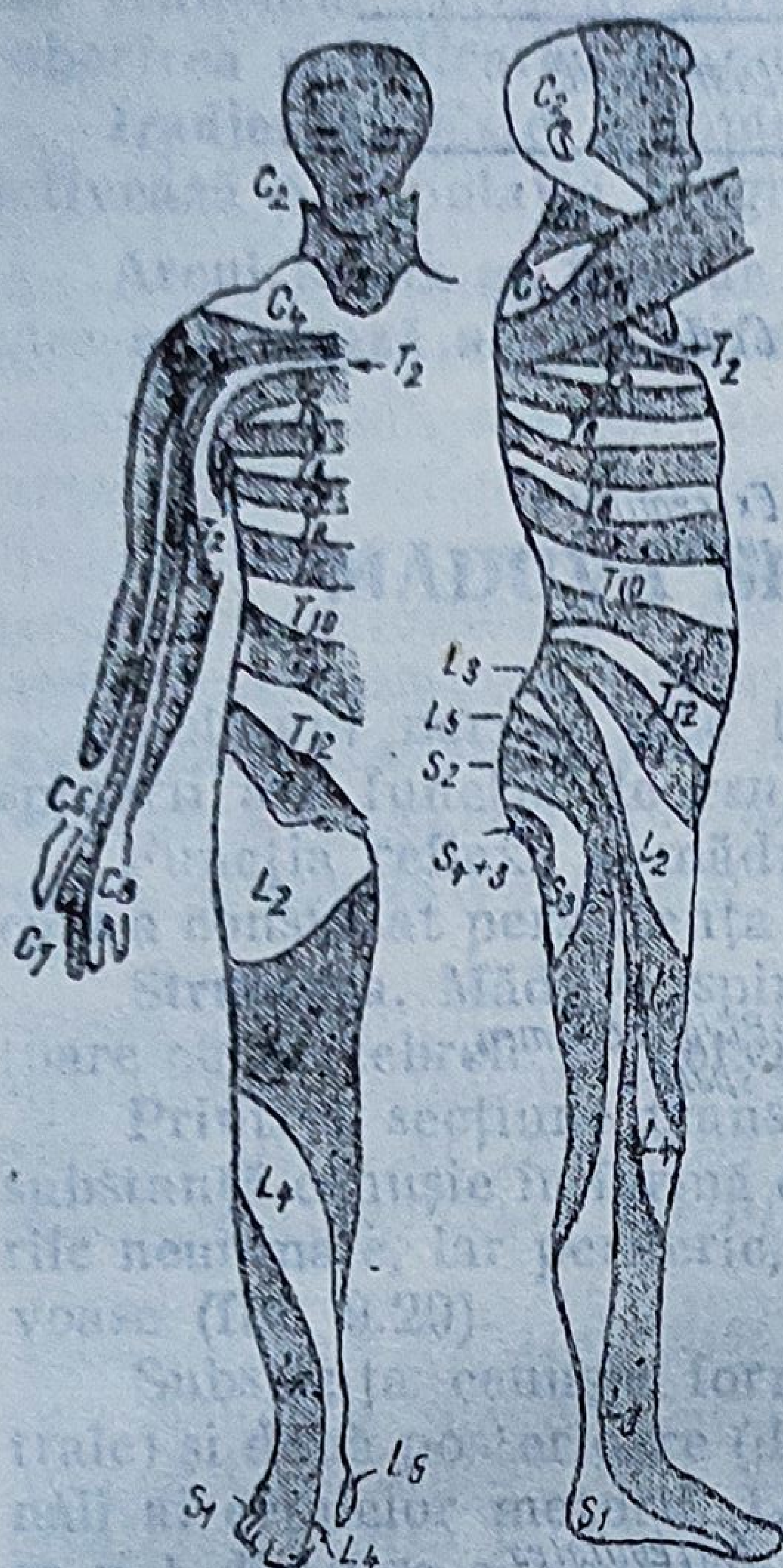


Fig. 9.31 — Distribuţia metamerică a dermatoamelor (după Guyton).

FUNCŢIA REFLEXĂ A MĂDUVEI

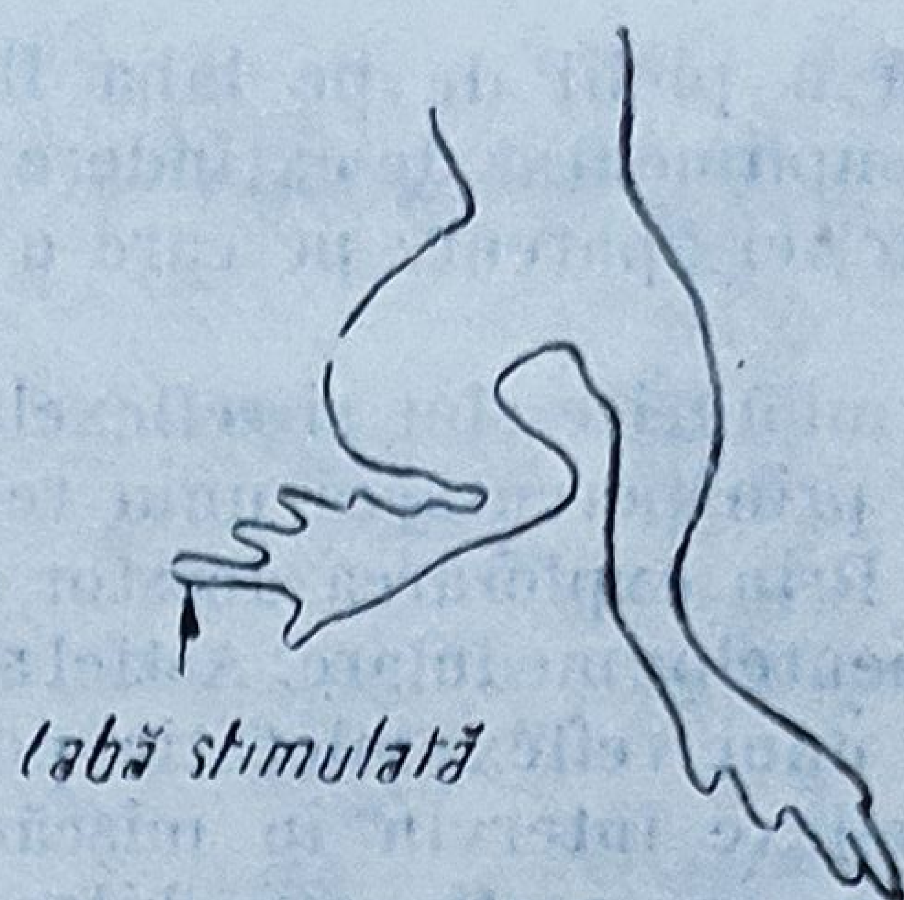
În măduva spinării se închid importante reflexe somatomotorii şi viscerale. Activitatea reflexă a măduvei este modelată de legile de interrelaţie neuronală care caracterizează în general centrii nervoşi. La acest nivel au loc în consecinţă fenomene de sumaţie, ocluzie, inducţie, iradiere, postdescărcare şi altele, cu precădere identificate şi studiate aici. Reflexele medulare se împart în două mari categorii : somatice şi vegetative.

REFLEXELE SOMATICE

Reflexul de flexie este un reflex de apărare (nociceptiv) şi constă într-o contracţie musculară de îndepărtare de un agent nociv (fig. 9.32) (obiect fierbinte, înţepătură, contact cu substanţe acide sau corozive, curent electric ş.a.). Contracţia musculară care provoacă reflexul de flexie persistă şi după îndepărtarea stimulului, ceea ce se explică prin postdescărcarea sinaptică. Reflexul este multisinaptic şi poate provoca prin iradiere o reacţie gradată, în funcţie de intensitatea stimulului. Prin inervaţie reciprocă se contractă extensorii antagonişti simetrici.

Cînd stimulul este prelungit, excitaţia centrală iradiază la neuronii motori ai membrului contralateral şi ipsilateral posterior sau anterior, realizîndu-se mişcări de îndepărtare de obiectul nociv. După expresia lui Sherrington, piciorul excitat este retras de lîngă agentul traumatic, iar celălalt „o ia la goană".

Fig. 9.32 — Reflexul de flexie.



Reflexul miotatic (de întindere, de extensie, osteo-tendinos) este un reflex local, static, de postură. Constă în contracția unui mușchi ca urmare a întinderii lui. Este monosinaptic, ceea ce determină perioada lui scurtă de latență (6—9 msec) și nu prezintă deci relații de inducție, ocluzie, sumație, postdescărcare sau iradiere. Receptorul care inițiază acest reflex este fusul muscular, inserat paralel cu musculatura striată extrafusală. Fusul muscular constă din fibre musculare (intrafusale) cu caracter embrionar, care prezintă striații estompate doar la extremități. Porțiunea centrală a fusului muscular este ocupată de un nucleu diferențiat, punga nucleară, care prezintă în zona mijlocie terminații anulo-spirale ce se deformează prin extindere și generează astfel stimulii transmiși centrului nervos prin fibre de tip I a (cu diametrul mare de 8—12 μ), cu conducere rapidă.

Fusul muscular prezintă și formațiuni receptoare denumite terminații florale, cu rol imprecis determinat.

Fusurile musculare se extind odată cu fibrele musculare striate, care sînt inserate paralel, stimulîndu-se astfel terminațiile anulo-spirale. Stimulul ajuns la centrul nervos este transmis monosinaptic prin fibra motorie eferentă la același mușchi din care face parte receptorul stimulat, pe care îl contractă. La zona striată din extremitatea fusurilor musculare accede și o inervație motorie, formată din fibre gama-eferente (3—7 μ), pe care le contractă. Contracția zonei striate extinde receptorii anulo-spirali și le crește receptivitatea. Prin acest sistem contractil suplimentar, reflexul miotatic poate fi influențat de impulsuri provenite din etajele supramedulare, precum și de factori psihici sau alți excitanți. Anxietatea crește probabil pe această cale riposta motorie miotatică. Tot prin impulsurile gama-eferente se explică de ce manevra Jendrassik (încercarea de a îndepărta forțat mîinile împreunate) exagerează reflexul rotulian.

Prin contracția musculară, fusurile nu mai sînt extinse și astfel stimulul reflexului miotatic dispare, fapt care îi explică durata scurtă.

Reflexul miotatic nu prezintă fenomenul de adaptare. Întreține tonusul muscular, ca și postura organismului, acest mecanism contractînd succesiv diferite unități motorii ale unui mușchi.

Prin acest reflex este realizat, de exemplu, tonusul extensorilor din membrele pelviene în poziție ortostatică. Tendința de a cădea înainte extinde de pildă gambierii, care în consecință se contractă și refac poziția corpului.

Reflexul static la întinderea musculară este completat de un reflex de extindere generat de impulsurile cutanate. La pisică, de exemplu, excita-

rea mecanică a pielii de pe laba flectată provoacă extinderea piciorului. Acest reflex suplimentar de extindere poartă denumirea de reacție de magnet, datorită atracției aparente pe care o exercită corpul cu care a fost excitată laba.

Reflexe miotatice sînt și reflexele osteo-tendinoase provocate în investigația clinică prin percutarea unui tendon, prin care mușchii corespunzători sînt extinși. Prin explorarea acestor reflexe se analizează integritatea structurală a segmentelor medulare. Astfel sînt reflexul rotulian (fig. 9.33), ahilian ș.a.

Centrul unui reflex miotatic poate fi situat și în trunchiul cerebral. Asemenea reflexe intervin în mișcările de masticație. Reflexul maseterin, care constă în contracția mușchilor ridicători ai mandibulei prin percuția mentonului, este un reflex tendinos miotatic, provocat de extinderea lor.

Reflexul de destindere este un reflex contrar celui miotatic, și constă în destinderea bruscă a mușchiului după o contracție exagerată. Prin acest reflex este înlăturat pericolul dezinserărilor și al rupturilor musculare. Receptorul este alcătuit din organul tendinos Golgi (fig. 9.34), care constă din ramificații ale unei fibre aferente în tendonul muscular. Acest receptor este deci plasat în serie cu mușchiul (în timp ce fusul muscular este inserat paralel), ceea ce determină o excitație care crește prin contracția mușchiului. Prin acest reflex se explică cedarea bruscă a încordării după o contracție excesivă, cunoscută ca efectul de „deschidere a briceagului". El este realizat prin intermediul unui neuron inhibitor.

Tot în măduva spinării se închid *reflexe cutanate*, ca, de exemplu, cel cutanat plantar, care constă în flexia degetelor prin excitarea tegumentelor plantare. În leziuni piramidale și la copil în primele zile de la naștere, răspunsul reflex este inversat, obținîndu-se extensia degetelor (semnul Babinski pozitiv), prin eliberarea motoneuronului periferic de influențele inhibitoare ale neuronului central.

Măduva spinării este și sediul unor reflexe mai complexe, ca cel încrucișat de extensie, de scărpinat ș.a.

Tot în măduva spinării se închid și reflexe vegetative (de micțiune, defecație, ejaculare, pupilo-dilatator ș.a.).

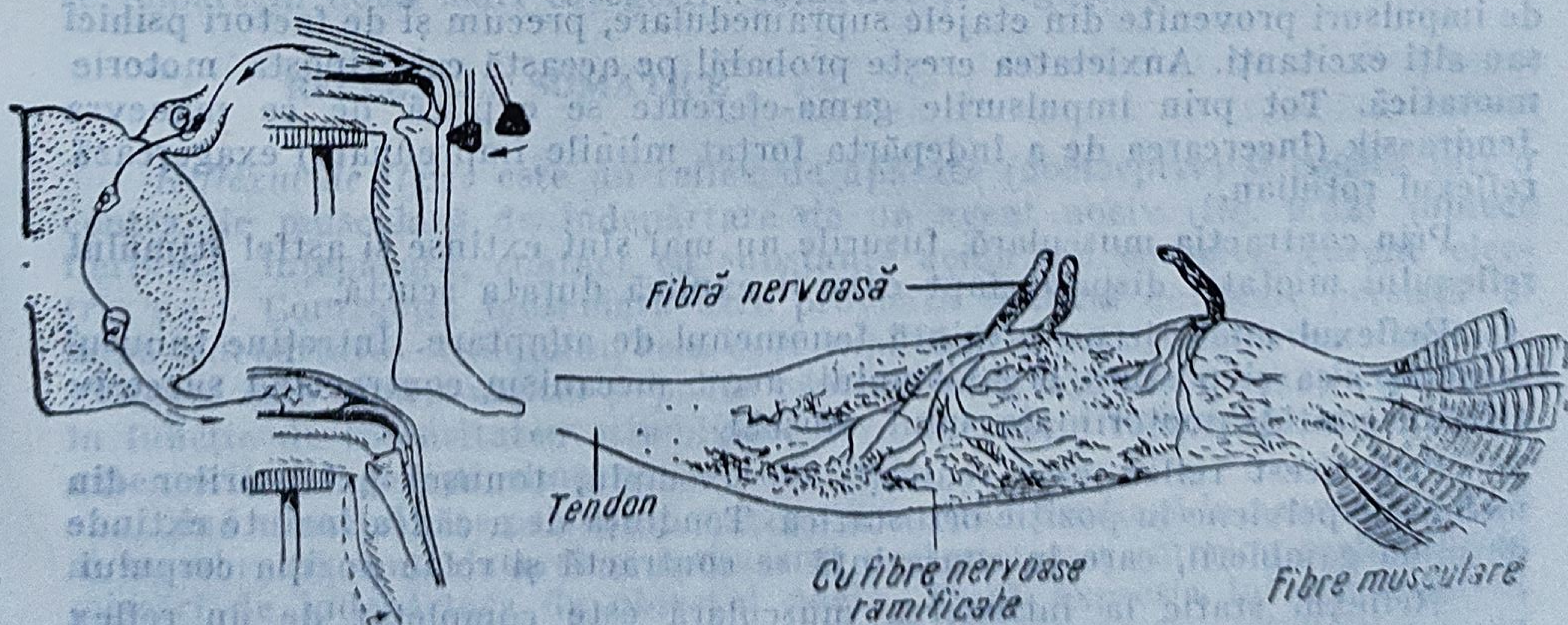
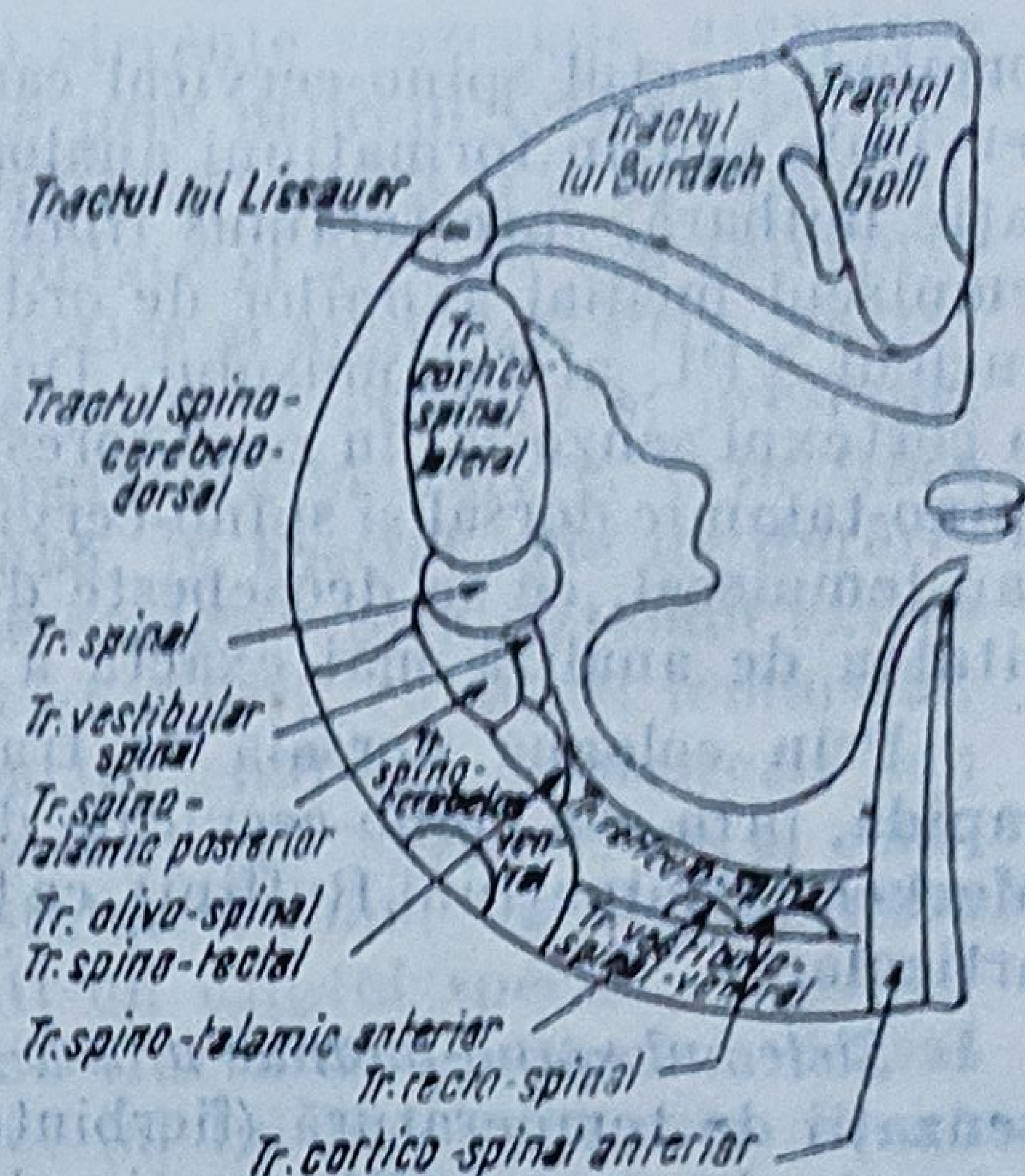


Fig. 9.33 — Reflexul rotulian. Fig. 9.34 — Organul tendinos Golgi.

Fig. 9.35 — Secțiune prin măduva spinării, cu căile ascendente și descendente.



FUNCȚIA DE CONDUCERE A MĂDUVEI

Conducerea impulsurilor prin măduva spinării este realizată prin căi (tracturi) lungi ascendente și descendente (de proiecție) (fig. 9.35) și tracturi scurte (de asociație sau intersegmentare) care conectează diferite segmente.

CĂILE ASCENDENTE

Sistemul dorso-lemniscal este format din coloanele dorsale și din tractul spino-cervical dorso-lateral.

În coloanele dorsale intră *fasciculele Goll* (*gracilis*) și *Burdach* (*cuneatus*), formate din axonii celulelor senzoriale din rădăcinile posterioare de aceeași parte, fiind situate primul medial iar al doilea lateral. Conduc impulsuri de contact, presiune și proprioceptive. Fibrele lor sînt conectate ascendent cu corpii neuronali din nucleii Goll și Burdach din bulb. Axonii neuronilor secundari se încrucișează cu cei din partea opusă (decusația senzitivă) prin fibrele arcuate mediale, străbătînd trunchiul cerebral prin lemniscul medial, și se termină în nucleii talamic ventro-postero-lateral (VPL). De aici, neuronii terțiari conduc impulsuri la cortexul cerebral. O altă parte din fibre, arcuate laterale, conduc impulsuri proprioceptive inconștiente la cerebel. Impulsurile proprioceptive transmise prin fasciculele Goll și Burdach de la mușchi, tendoane și articulații la cortexul cerebral generează simțul kinestezic (al mișcării și atitudinii).

Fasciculul Goll este singur prezent în porțiunea inferioară și se deplasează apoi pe măsură ce urcă în măduvă spre partea internă, cea externă a cordonului posterior fiind ocupată de la nivelul măduvei dorsale de fasciculul Burdach. Medial sînt deci transmise impulsuri din regiunile inferioare ale corpului.

Tractul spino-cervical este mai puțin cunoscut. Fibrele senzoriale pătrund în coarnele laterale unde fac sinapsă cu un neuron secundar (în majoritate în lamina IV), ai cărui axoni intră în coloana dorso-laterală de aceeași parte

formînd tractul spino-cervical care intră în coarnele posterioare ale măduvei cervicale sau în formațiuni analoage din bulb, de unde pleacă, după o decusație bulbară, spre talamus fibre neuronale terțiare. Acestea se alătură prin lemniscul medial axonilor de ordinul doi al coloanei dorsale și se termină în nucleul VPL al talamusului. De aici neuronii senzoriali transmit impulsuri la cortexul senzorial în zone corespunzătoare cu originea lor periferică. Tractul spino-talamic dorsal și spino-cervical alcătuiesc sistemul senzorial dorso-lateral sau lemniscal, ce se deosebește de cel spino-talamic antero-lateral prin capacitatea de analiză mai exactă a senzațiilor pe care le produc.

Prin coloana dorsală se transmit în special stimuli cu adaptarea mai rapidă, prin cea spino-cervicală de la receptori cu adaptare mai lentă (discuri Merkel, terminațiuni Ruffini), ce transmit și impulsuri kinestezice din capsulele articulare.

Sistemul spino-talamic antero-lateral (*extralemniscal*) (fig. 9.36). Transmite senzații de temperatură (fierbinte, cald, rece) și, prin receptori speciali (terminațiuni nervoase libere stimulate probabil chimic), de durere, ca și mecanice de gîdilat și mîncărime (prurit), ce provoacă reflexe de grataj și sexuale. Primul neuron se termină în coarnele laterale ale măduvei, unde are loc sinapsa cu al doilea neuron, ce traversează măduva cenușie prin comisura anterioară, luînd un drum ascendent prin tracturile spino-talamic ventral și lateral. Impulsurile sînt transmise la nucleul talamic ventral postero-lateral (VPM), la FR mezencefalică și la nucleii intralaminari talamici, ultimele căi fiind proiectate mai difuz.

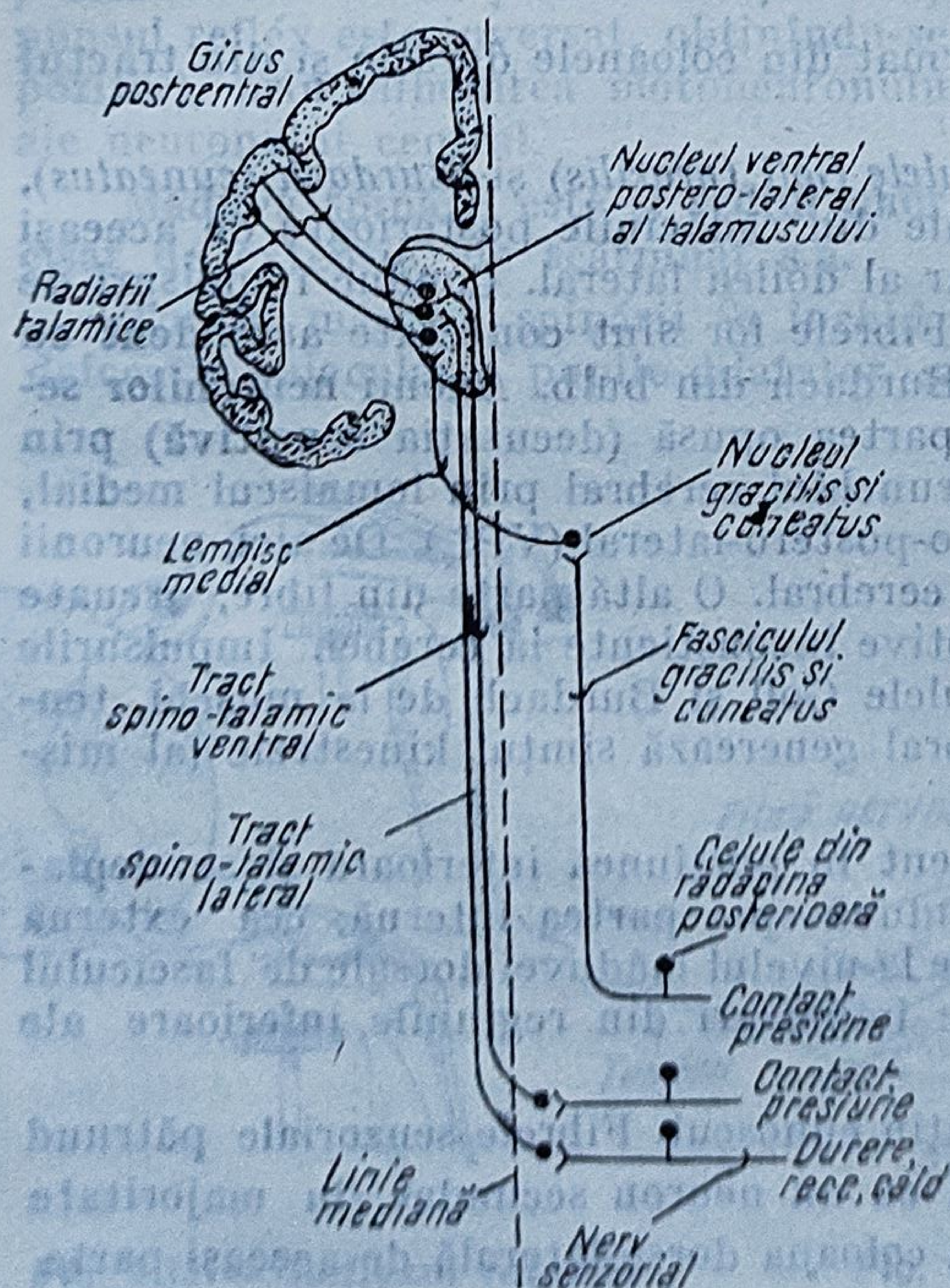


Fig. 9.36 — Căile senzoriale aferente.

Din nVPL ca şi din nVPM, unde ajung şi aferenţe senzoriale asemănătoare prin trigemen, impulsurile sînt proiectate prin neuroni terţiari pe cortexul senzorial în cîmpul somatic I, postcentral (ariile 1, 3 şi 2 Brodmann), în cîmpul somatic II, la ariile de asociaţie parietale şi apoi în cea interpretativă generală unde se întîlnesc cu impulsuri optice şi auditive. Prin tractul spinal ventral sînt transmise cu predilecţie senzaţii de contact şi presiune, prin fibre rapide, iar prin cel lateral — de temperatură şi durere, prin fibre lente. Localizarea acestor senzaţii este mai slabă, în special cele de durere, temperatură şi sexuale. Ultimele sînt transmise exclusiv prin sistemul extralemniscal, care transmite şi senzaţii de gîdilat şi prurit, ca şi cel lemniscal.

Sistemele lemniscal şi extralemniscal aparţin simţului somestezic cu diferitele lui senzaţii. În afară de acesta există simţurile speciale, cel al echilibrului, auzului, văzului, mirosului şi al gustului. Primul va fi prezentat împreună cu mezencefalul, celelalte patru, într-un capitol special.

Tracturile spino-cerebeloase sînt alcătuite din tracturile (fasciculul) dorsal şi ventral. Tractul spino-cerebelos dorsal direct (al lui Flechsig) este situat lateral de fasciculul cortico-spinal (piramidal) încrucişat. Fibrele lui pornesc din celule ale coloanei Clarke, situată la baza coarnelor posterioare de aceeaşi parte, ajungînd prin pedunculii cerebeloşi inferiori la cortexul lobilor anterior şi posterior ai cerebelului.

Tractul spino-cerebelos ventral (încrucişat) este format din prelungiri axonale ale unor celule din baza coarnelor dorsale, care ajung în cordonul lateral opus la cortexul cerebelos prin pedunculii superiori şi inferiori, în lobii anterior şi posterior.

Tracturile spino-cerebeloase transmit impulsuri proprioceptive din muşchi, tendoane şi articulaţii, ajustînd tonusul muscular şi sincronizînd activitatea motorie.

Tractul spino-tectal. Situat în cordoanele laterale, anterior de tractul spino-talamic lateral, conţine fibre care pornesc din neuronii coarnelor posterioare opuse şi se termină în coliculii superiori. Participă la reflexe spino-vizuale.

Tractul spino-olivar conduce impulsuri de la măduva spinării la olive şi parolive.

CĂILE DESCENDENTE

Tracturile piramidale (cortico-spinale) sînt alcătuite din axonii neuronilor corticali din aria 4, din zona motorie, care descind în bulb, unde cea mai mare parte se încrucişează la nivelul piramidelor (decusaţia piramidelor), urmînd apoi calea tractului cortico-spinal lateral (încrucişat). Restul formează tractul cortico-spinal anterior (direct) care se încrucişează totuşi la fiecare metamer medular (fig. 9.37). De notat că piramidele sînt formate numai în parte de prelungirile celulelor Betz. Tractul piramidal constituie calea motorie principală. Există şi căi motorii extrapiramidale.

Tractul vestibulo-spinal se împarte în ventral şi lateral, fără deosebire funcţională. Cel ventral porneşte din nucleul vestibular lateral (Deiters), fiind situat lateral de tractul cortico-spinal anterior. Majoritatea fibrelor lui sînt neîncrucişate. Se termină în celulele din coarnele anterioare, direct sau prin intermediul unor neuroni internunciali. Prin tractul vestibulo-spinal sînt transmise la muşchii scheletici impulsuri de la labirint şi cerebel.

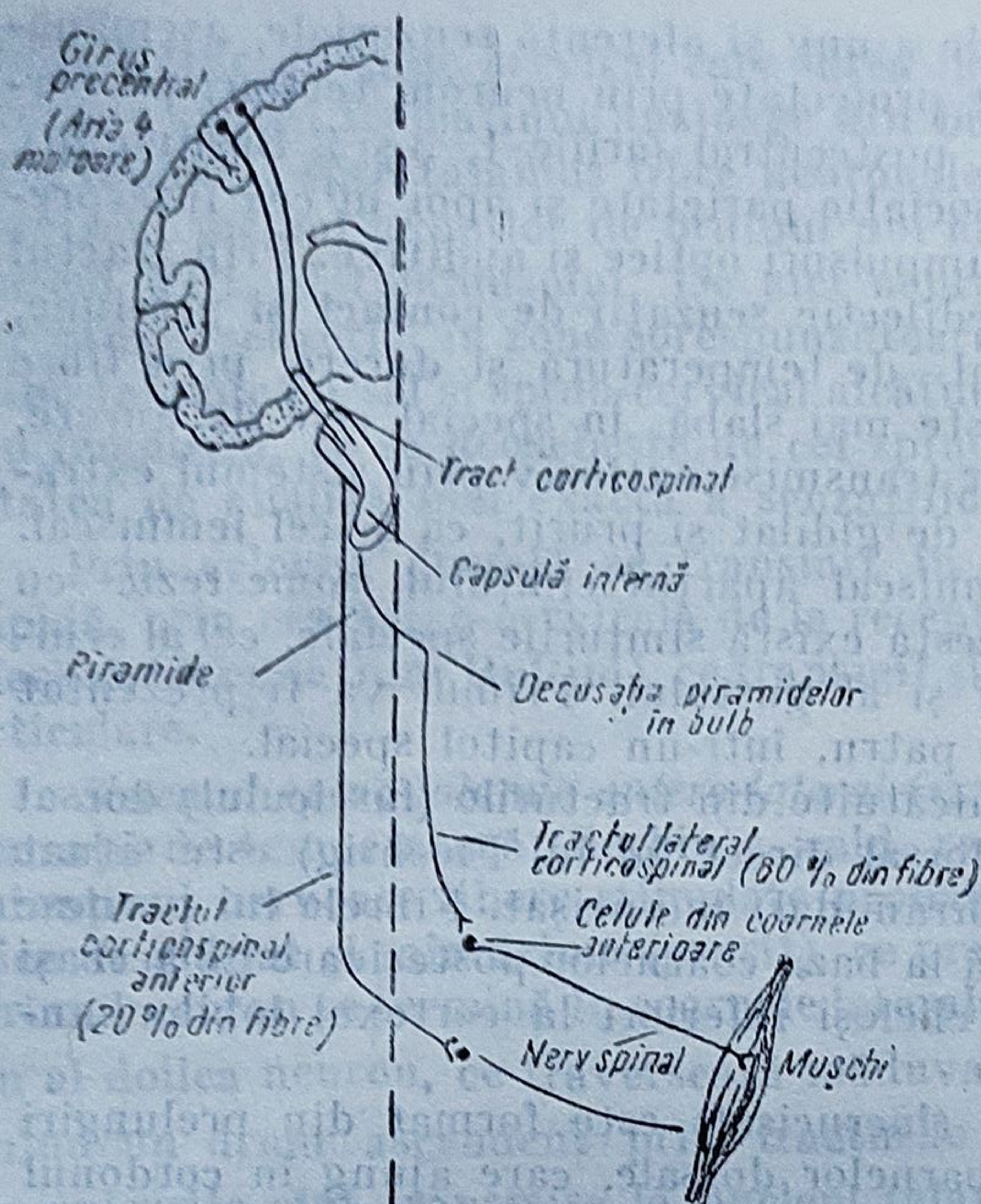


Fig. 9.37 — Tractul piramidal.

Tractul tecto-spinal (fig. 9.38). Axonii pornesc din coliculii superiori și inferiori contralaterali, împărțindu-se într-un fascicul anterior și unul lateral. Fac sinapsă cu neuronii motori ai coarnelor anterioare (direct sau prin neuronii intercalați), în special în regiunea cervicală. Sînt căi de realizare a reflexelor vizuo-spinale, via coliculii superiori, sau acustice, via coliculii inferiori.

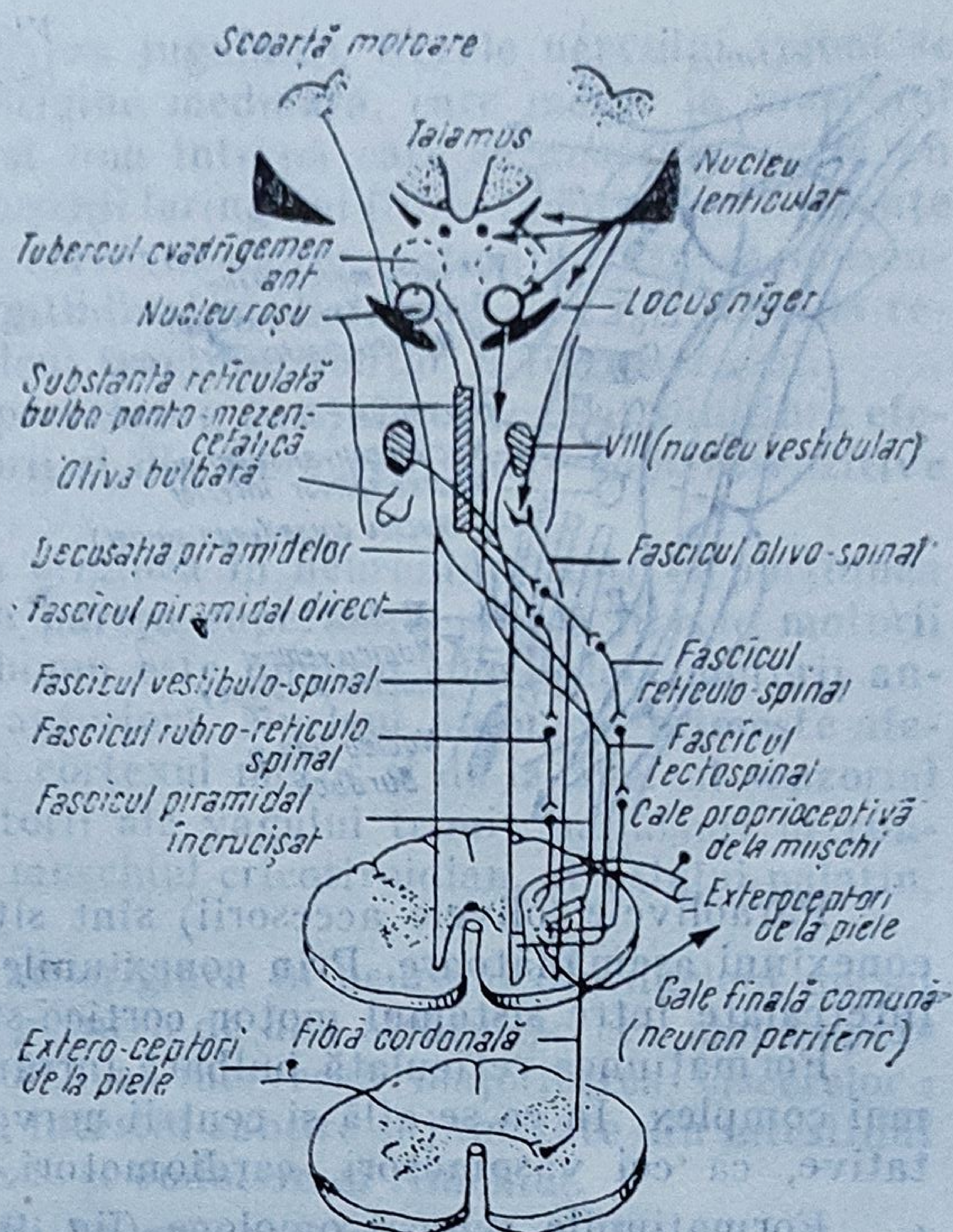
Tractul rubro-spinal provine din porțiunea magnocelulară a nucleului roșu, se încrucișează imediat la nivelul decusației Forrel din mezencefal. Este situat în cordoanele laterale ale măduvei, anterior de tractul corticospinal lateral. Este important pentru carnivore. La primate, în special la om, rolul său este redus și chiar contestat.

Tractul olivo-spinal (Helweg) are originea în celulele din apropierea nucleului olivar bulbar. Este situat în porțiunea anterioară și laterală a cordonului lateral. Nu coboară mai jos de regiunea cervicală. Ar avea rolul de a transmite, împreună cu un fascicul talamo-spinal, indirect impulsuri din talamus. Este conectat cu neuronii motori din coarnele anterioare.

Tractul reticulo-spinal este alcătuit dintr-un tract anterior, cu fibre încrucișate, și unul posterior, cu fibre neîncrucișate. Este conectat cu motoneuronii din coarnele anterioare și, probabil, cu neuronii din coarnele laterale. Impulsurile reticulo-spinale par să intervină în reglarea activității reflexe scheletice, prin excitații transmise de la corpii striați, cerebel și nucleul roșu (parvocelular), și prin ajustarea excitabilității fibrelor musculare (prin intermediul motoneuronilor gama) și a căilor senzoriale.

În afară de aceste fascicule, segmentele medulare sînt conectate prin fasciculele intersegmentare, formate din axoni ai neuronilor din substanța cenușie, care, după ce străbat un număr mai mic sau mai mare de segmente, se conectează din nou cu neuronii medulari, contribuind la realizarea unor reflexe medulare multisinaptice.

Fig. 9.38 — Principalele căi descendente.



TRUNCHIUL CEREBRAL

Trunchiul cerebral este alcătuit din bulb, protuberanţă şi mezencefal. În aceste segmente se descriu formaţiuni cenuşii şi albe, proprii şi omoloage cu cele medulare.

BULBUL

Structura. Bulbul este situat între măduva spinării şi protuberanţă. Formaţiunile cenuşii proprii ale bulbului sînt : nucleii Goll şi Burdach, olivele, paraolivele şi formaţiunea reticulată bulbară.

Nucleii Goll şi Burdach sînt alcătuiţi din soma celui de-al doilea neuron senzitiv, care face sinapsă cu axonii spinali ai fasciculului cu acelaşi nume.

Olivele primesc aferenţe prin fasciculul central al calotei de la nucleul roşu şi probabil de la talamus, globus pallidus şi subtalamus, prin fasciculul spino-olivar de la periferie şi prin fibrele cerebelo-olivare de la cerebel. Eferenţele olivare pleacă spre cerebel (prin fibre olivo-cerebeloase), unde ajung prin pedunculul cerebelos inferior, şi spre măduva cervicală, prin fasciculul olivo-spinal, care conţine fibre nervoase ce fac sinapsă cu celule motorii din cornul anterior al măduvei.

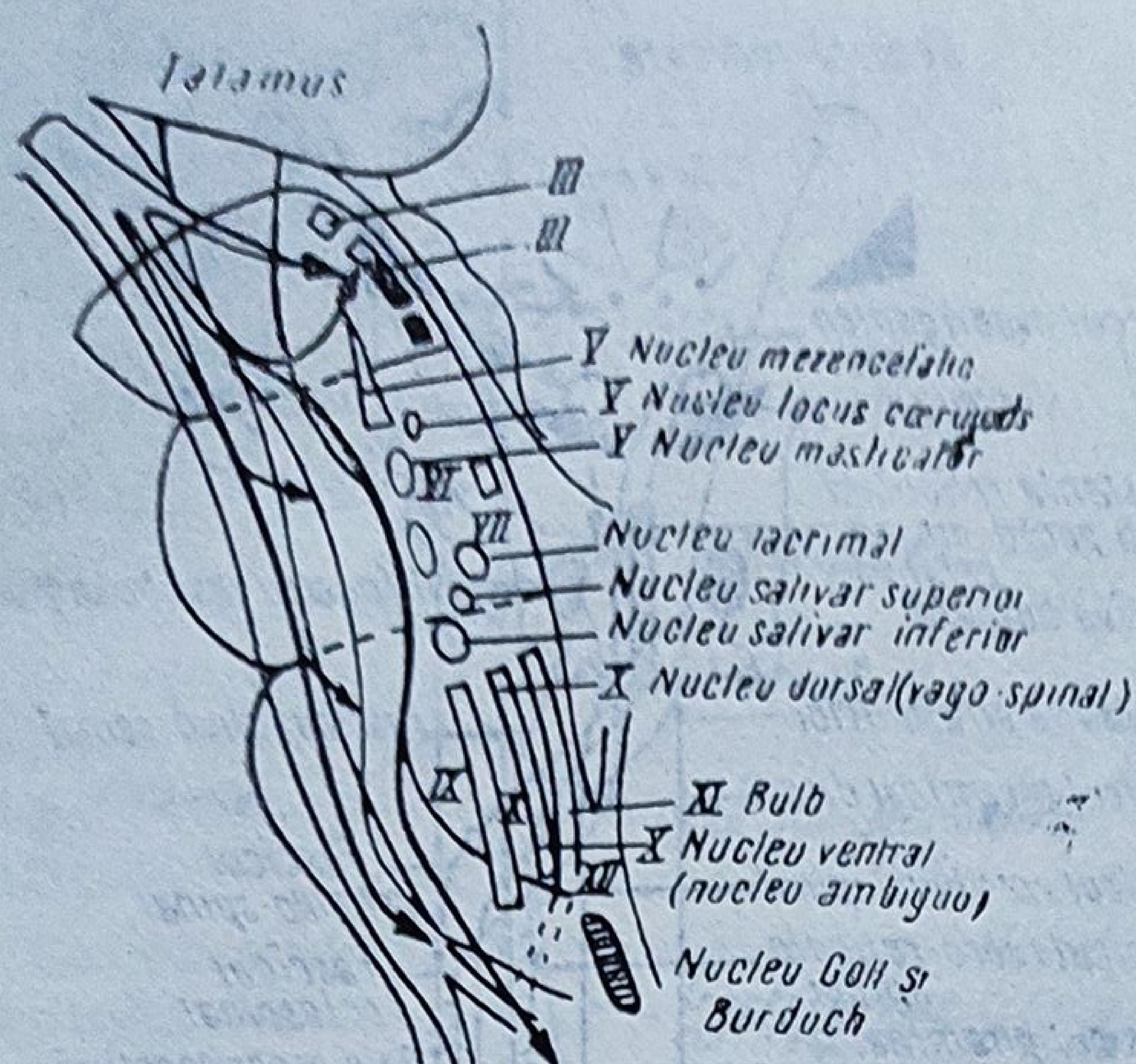


Fig. 9.39 — Nucleii nervilor cranieni și raporturile lor cu principalele căi motorii și senzoriale.

Paraolivele (olivele accesorii) sînt situate în apropierea olivelor, avînd conexiuni asemănătoare. Prin conexiunile amintite, olivele și paraolivele sînt intercalate între sistemul motor cortico-strio-nigral și cerebel.

Formațiunea reticulată bulbară intră în structura unui sistem integrator mai complex. În ea se află și centrii nervoși ai unor importante funcții vegetative, ca cei vasomotori, cardiomotori, respiratori ș.a.

Formațiunile cenușii omologe (fig. 9.39) ale bulbului sînt nucleul nervului hipoglos (XII), nucleul solitar și ambiguu format din celule motorii ale glosofaringianului (IX), vagului (X), spinalului (XI) și o parte din nucleul senzitiv al nervului vestibular și din nucleul trigeminal bulbar.

Formațiunile albe proprii sînt pedunculul cerebelos inferior și fibrele arciforme profunde (cu fibre olivo-cerebeloase care pătrund în pedunculul cerebelos inferior) și superficiale.

Formațiunile albe omologe sînt fascicule ascendente (Goll și Burdach, spino-cerebelos, spino-talamic, spino-tectal) și descendente (cortico-spinal, tecto-spinal, rubro-spinal).

FUNCȚIILE BULBULUI

Bulbul are rolul de a conduce impulsuri ascendent și descendent, și este centrul nervos al unor funcții de o deosebită importanță. Astfel, în bulb, se află centrul deglutiției, al vomei, centrul salivar inferior, centrul respirator, centrii cardiomotor și vasomotor, în care se închid reflexele depresoare sinocarotidian, aortic ș.a., descrise la capitolele corespunzătoare.

NERVII CRANIENI BULBARI

Nervul hipoglos (perechea a XII-a). Este un nerv motor. Nucleul său primește aferențe de la nucleul trigemenului și nucleul tractului solitar și trimite fibre motorii la mușchii intrinseci ai limbii.

Nervul spinal sau accesoriu (perechea a XI-a). Este format din fibre motorii cu originea în bulb, care se unesc cu fibrele spinale (C_1—C_5). După un traseu

comun (de 1 cm, după ce ies din gaura jugulară), fibrele nervului spinal se împart într-o ramură externă de origine medulară, care merge la mușchiul sternocleidomastoidian și trapez, și una internă care se anastomozează cu vagul și duce inervația motorie la mușchii laringelui (fibre fonatoare). Aferențe la nucleul nervului spinal vin de la cortexul motor, acționînd asupra musculaturii somatice, de la fasciculul longitudinal medial, prin care participă la reflexele oculocefalogire, și de la nucleul tractului solitar și trigemenului.

Nervul vag sau pneumogastric (perechea a X-a). Este format din fibre eferente somatomotorii și visceromotorii și din fibre centripete somatosenzitive și viscerosenzitive.

Fibrele motorii somatice își au originea în neuronii situați în porțiunea inferioară a nucleului ambiguu (din partea superioară pleacă fibrele motorii ale glosofaringianului ; nucleul ambiguu este omolog cu celulele motorii antero-externe ale cornului medular anterior). Nucleul ambiguu primește aferențe prin fasciculul geniculat de la cortexul motor și de la nucleul senzorial al trigemenului. Fibrele somatomotorii ale vagului trimit impulsuri la constrictorul inferior al faringelui, la mușchiul cricotiroidian, al vălului palatin, la mușchiul uvulei și faringopalatin.

Fibrele vegetative ale vagului au originea în neuronii din nucleul dorsal al vagului. Fibrele vegetative care pornesc de aici alcătuiesc cea mai importantă parte a parasimpaticului (80%) și inervează majoritatea viscerelor : inimă, vase, bronhii, esofag, stomac, intestin subțire și jumătate din intestinul gros, vezicula biliară, pancreasul exo- și endocrin și rinichiul.

Fibrele senzoriale ale vagului își au originea în neuronii din ganglionul superior (jugular) și inferior (plexiform). Prin primul sînt conduse aferențe senzoriale exteroceptive (meatul auditiv, o porțiune tegumentară din spatele pavilionului urechii, mucoasa laringelui și parțial a faringelui). Cel de-al doilea asigură inervația aferentă gustativă din porțiunea posterioară a limbii, epiglotei și peretelui posterior al laringelui, transmițînd informații primitive. O parte din fibrele senzoriale ale vagului transmit informații interoceptive.

Împreună cu fibrele senzoriale din glosofaringian și din nervul intermediar Wrisberg formează fasciculul solitar, ce se termină în nucleul tractului solitar, care primește deci și aferențe vagale. Eferențele acestuia asigură riposta la stimulii vagali, cu o participare mai mult sau mai puțin importantă de interconexiuni centrale. Astfel se închid reflexul depresor aferentat de nervul Cyon-Ludwig, reflexul de tuse, vomă, reflexul Hering-Breurer ș.a.

Nervul glosofaringian (perechea a IX-a). Este format din fibre eferente motorii somatice și vegetative, aparținînd sistemului nervos parasimpatic, și fibre senzoriale.

Fibrele eferente motorii somatice pornesc din porțiunea superioară a nucleului ambiguu. Inervează mușchii stilofaringian, constrictorul superior și mijlociu al faringelui și stiloglosul.

Fibrele eferente vegetative își au originea în nucleul salivar inferior și duc impulsuri secretorii și vasodilatatoare la parotide.

Fibrele senzoriale își au originea în ganglionul superior (Ehrenritter) și inferior (Andersch). Ele aduc impulsuri de la :

— mugurii gustativi din treimea posterioară a limbii :

— presoceptorii și chemoceptorii sinocarotidieni, de unde — pe calea nervului Hering — transmit impulsuri presoceptoare (depresoare) și chemo-

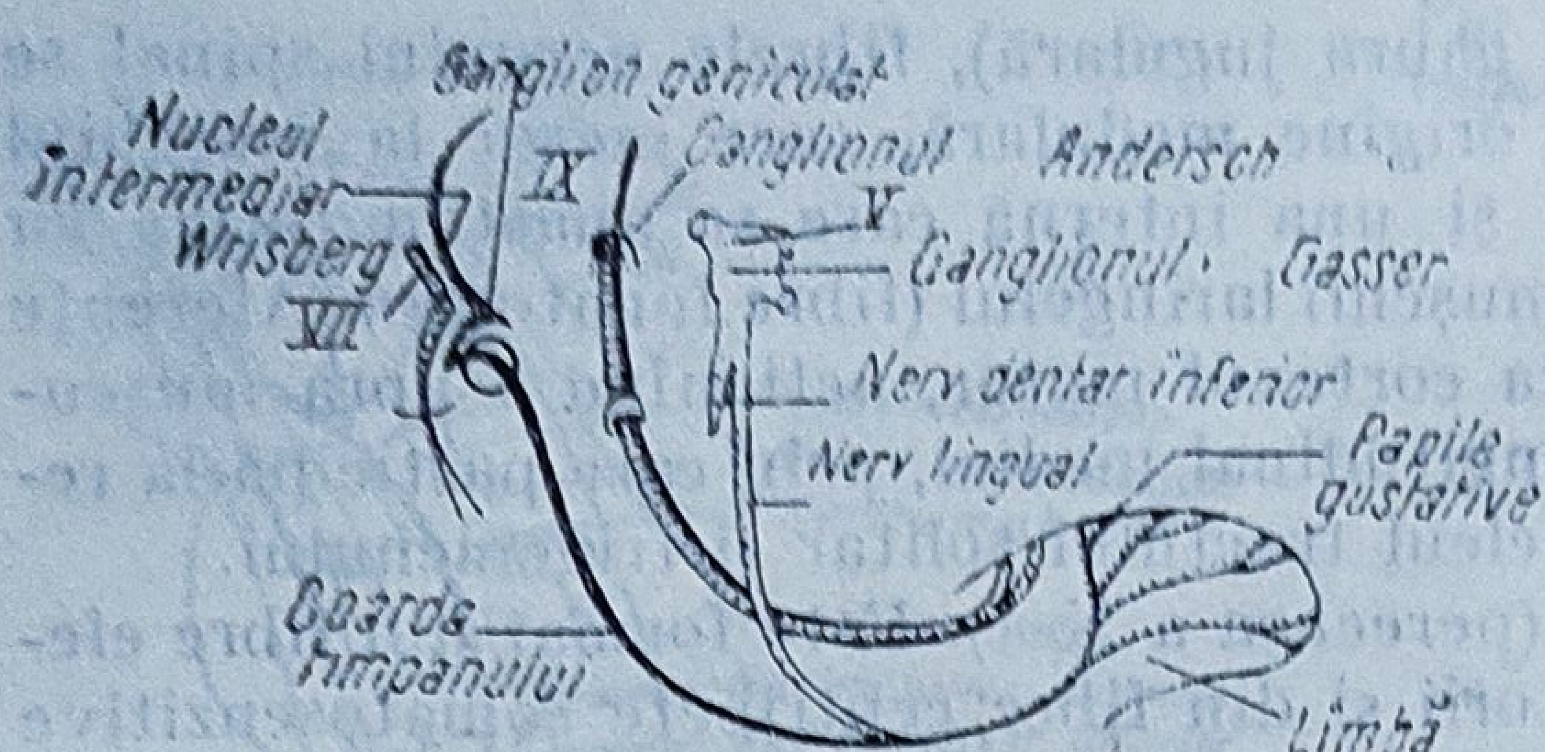


Fig. 9.40 — Căile aferente prin nervul intermediar Wrisberg, glosofaringian și trigemen.

ceptoare (tensiopresoare și respiratorii). Fibrele gustative glosofaringiene și interoceptive ale nervului Hering își au originea în ganglionul inferior al glosofaringianului (fig. 9.40) ;

— receptorii din vălul palatin (parțial), amigdală, faringe, trompele Eustachio și din urechea medie. Fibrele acestei căi provin din ganglionul superior.

Fibrele senzitive ale glosofaringianului se termină în bulb, în porțiunea mijlocie a nucleului tractului solitar. În partea lui inferioară se termină fibrele vagului, iar în cea superioară, fibre ale nervului intermediar Wrisberg (VII bis). De aici impulsurile sînt transmise talamusului și o parte la centrii respiratori bulbari.

PROTUBERANȚA (PUNTEA VAROLIO)

Este situată între bulb și mezencefal. Are funcție de conducere și de centru reflex.

Structura. Se împarte într-o porțiune dorsală, calota (tegmentul), și una ventrală, piciorul.

Calota protuberanței este formată din substanță cenușie și albă, care conțin formațiuni proprii și omologe.

Formațiunile cenușii proprii sînt nucleul dorsal al corpului trapezoid, care primește fibre acustice de la nucleul cohlear și trimite prin lemniscul lateral fibre corticale la lobul temporal și substanța reticulată pontină.

Formațiunile cenușii omologe sînt nucleii nervului acustico-vestibular (VIII), facial (VII), oculomotor extern (VI) și trigemen (V).

Formațiunile albe ale calotei sînt :

— lemniscul medial, căruia i se adaugă fasciculul spino-talamic, trigemino-talamic (lemniscul trigeminal) și fibre din nucleul tractului solitar (fasciculul gustativ) ;

— fasciculul spino-cerebelos ventral, longitudinal medial, cu fibre ascendente de la nucleii vestibulari, care se termină în nucleii nervilor cranieni III, IV și VI, și descendente, din tuberculii cvadrigemeni anteriori, ca și fasciculul rubro-spinal și longitudinal dorsal Schütz, cu fibre care coboară din hipotalamus în nucleii vegetativi inferiori.

Piciorul protuberanței conține nucleii pontini și fibre longitudinale și transversale. Fibrele longitudinale sînt : cortico-spinale (fasciculul piramidal), cortico-nucleare (fasciculul geniculat) și cortico-pontine, care se termină în nucleii pontini. Fibrele transversale, cu originea în nucleii pontini, formează pedunculul cerebelos mijlociu.

NERVII CRANIENI PROTUBERANŢIALI

Nervul acustico-vestibular (perechea a VIII-a). Este format din nervii vestibular şi cohlear. Nervul vestibular are patru nuclei: medial, lateral (Deiters), superior (Behterev) şi descendent spinal, situat în cea mai mare parte în bulb. Din nucleii medial şi spinal pleacă fibre care intră în fasciculul longitudinal posterior. Din nucleii lateral şi medial iau naştere fibre pentru tractul vestibulo-spinal şi din nucleii superior şi lateral.

Nervul cohlear are un nucleu dorsal şi unul ventral.

Nervul facial (perechea a VII-a). Conţine fibre senzitive, motorii şi parasimpatice. Părăseşte trunchiul cerebral la marginea inferioară a protuberanţei prin două rădăcini: senzitivă (mică), care conţine şi fibre vegetative, şi motorii (mare).

Rădăcina senzitivă sau nervul intermediar Wrisberg conţine fibre senzoriale şi parasimpatice.

Fibrele senzoriale recoltează aferenţe din mugurii gustativi din mucoasa celor două treimi anterioare ale limbii prin coarda timpanului, care ia apoi un traseu comun cu lingualul (ramură a trigemenului). De aici impulsurile ajung la nucleul tractului solitar din bulb şi apoi la nucleul talamic ventro-postero-lateral care proiectează la piciorul circumvoluţiei postrolandice.

Rădăcina motorie provine din nucleul motor al facialului, situat în partea inferioară a protuberanţei. Transmite impulsuri motorii la muşchii feţei, frunţii şi ai urechii externe, la muşchii scăriţei, la pîntecele posterior al digastricului şi la stilohioidian. La neuronul motor vin impulsuri aferente de la tractul cortico-bulbar, lemniscul lateral, trigeminal, medial, ca şi de la fasciculele spino-talamice. Este astfel integrat în ripostele reflexe ale feţei la stimuli din diferite părţi ale corpului, inclusiv afectivi.

Fibrele vegetative parasimpatice îşi au originea în nucleul salivator superior şi lacrimal. De la nucleul salivator superior, ele pleacă spre nervul intermediar Wrisberg, străbătînd ganglionul geniculat fără întrerupere, printr-un traseu comun cu lingualul, şi prin coarda timpanului ajung la glanda submandibulară şi sublinguală făcînd sinapsă cu cel de-al doilea neuron în ganglionul submandibular care, prin prelungiri scurte, transmite impulsuri secretorii şi vasomotorii.

De la nucleul lacrimal, fibrele trec prin facial, ajungînd prin marele nerv pietros superficial la ganglionul pterigo (sfeno)-palatin, de unde pleacă prelungirile scurte ale celui de-al doilea neuron care transmit pe calea nervului zigomatic şi apoi lacrimal, ramură a oftalmicului, impulsuri secretorii glandei lacrimale.

Nervul oculomotor (perechea a VI-a). Este format din prelungirile neuronilor motori din protuberanţă. Nucleul motor primeşte aferenţe corticale, tecto-vestibulare şi trigeminale, prin intermediul cărora globii oculari sînt integraţi în reflexe oculogire.

Nervul trigemen (perechea a V-a). Trigemenul părăseşte creierul prin faţa ventrală a protuberanţei. Cum arată şi numele, este format din trei rădăcini: senzorială, motorie (mică) şi mezencefalică (fig. 9.41).

Rădăcina senzorială, protuberanţială şi bulbo-spinală, este alcătuită din prelungiri neuronale ale celulelor bipolare din ganglionul Gasser. Transmite impulsuri spre sistemul nervos central de la porţiunea anterioară a pielii

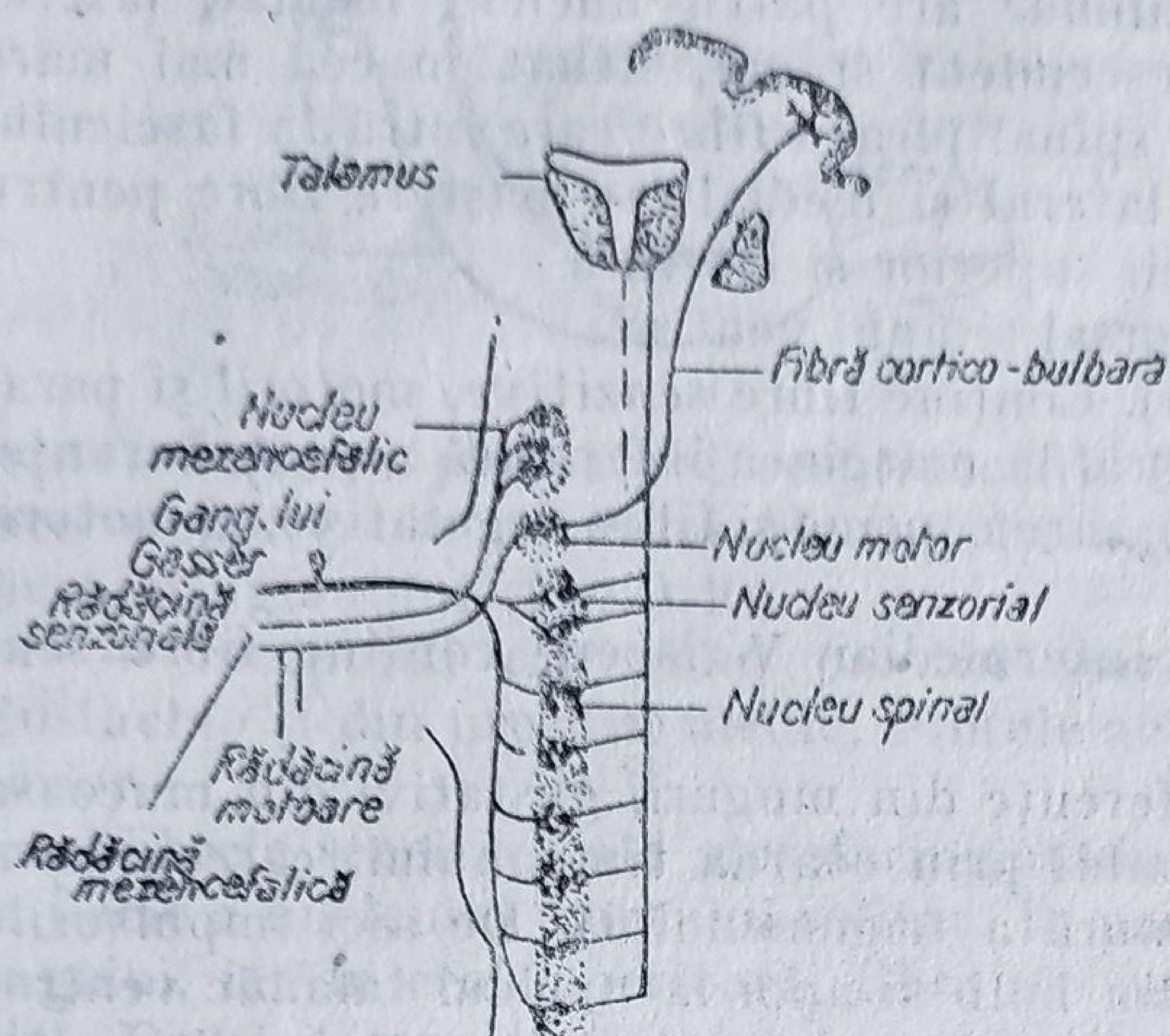


Fig. 9.41 — Conexiunile centrale ale trigemenului (după Best și Taylor).

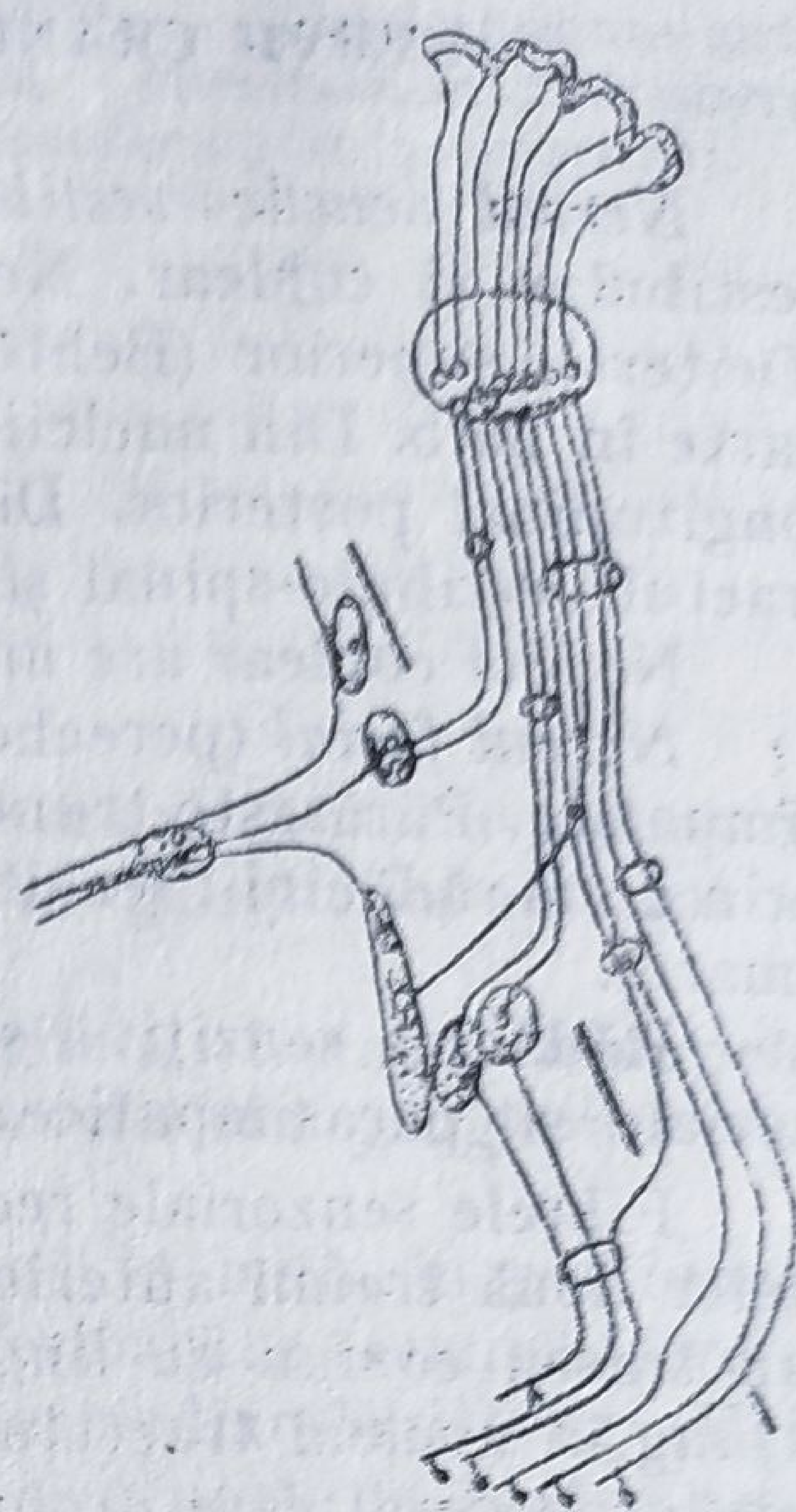


Fig. 9.42 — Căi aferente din măduva spinării și trunchiul cerebral spre talamus și cortex.

capului, frunții, feței (exclusiv o zonă din dreptul ramurii orizontale a mandibulei și a gonionului), mucoasei bucale, mucoasei treimilor anterioare ale limbii, corneei, conjunctivei și mucoasei nazale. Impulsurile senzoriale de contact, de discriminare tactilă, localizare, ca și de durere și temperatură sînt transmise prin trei nervi periferici : oftalmic, maxilar și mandibular. Primul grup de informații ajunge la nucleii senzoriali prin ramura ascendentă protuberanțială, iar durerea și temperatura, prin ramura descendentă bulbo-spinală, care coboară pînă la segmentul C_2. Aceste fibre aferente fac sinapsă cu cel de-al doilea neuron în nucleul senzorial (principal) al trigemenului din protuberanță și în nucleul bulbo-spinal al trigemenului (omologul bulbo-spinal al substanței gelatinoase Rolando, din care ia naștere fasciculul spino-talamic lateral).

Din acești nuclei, informațiile sînt transmise pe calea lemniscului trigeminal (fig. 9.42), învecinat cu lemniscul spinal și lemniscul medial, la nucleul ventro-postero-medial (VPM) (n. arcuat) din talamus. Impulsurile sînt transmise de la această stație de releu printr-al treilea neuron la zonele corespunzătoare ale cortexului senzorial.

Nucleul senzorial al trigemenului trimite prin pedunculii inferiori impulsuri spre cerebel (ca și nucleii bulbari gracilis și cuneatus). Căile senzoriale trigeminale transmit spre centrii nervoși corespunzători impulsuri care realizează diferite reflexe importante de apărare, ca, de exemplu, cel cornean de clipire, de strănut sau reflexul oculo-cardiac, ca și pentru masticație.

Rădăcina senzorială mezencefalică are fibre ce pornesc din celule care formează nucleul mezencefalic al trigemenului, ce se întinde rostral de nucleul motor protuberanțial pînă la extremitatea anterioară a mezencefalului.

Este considerat un omolog mezencefalic al ganglionului Gasser, unde a fost „atras“ prin evoluția filogenetică. Transmite informații proprioceptive de la mușchii masticatori constituind astfel calea aferentă a reflexului de închidere a mandibulei.

Rădăcina motorie este alcătuită din prelungiri ale celulelor din nucleul motor al trigemenului, situat în porțiunea superioară a protuberanței. Fibrele motorii ajung la periferie prin ganglionul Gasser (unde nu fac sinapsă) la ridicătorii mandibulari : maseter, temporal și pterigoidieni ca și la mușchiul tensor al timpanului, milohioidian și la pîntecele anterior al digastricului. Nucleul motor protuberanțial primește impulsuri de la aria motorie corticală și de la fusurile proprioceptive musculare, realizînd un reflex monosinaptic de ridicare a mandibulei de tip miotatic, ca și din alte regiuni ale sistemului nervos central.

REFLEXELE PROTUBERANȚIALE

Datorită conexiunilor aferente și eferente, în protuberanță se închid o serie de reflexe importante, unele avînd un caracter de apărare și orientare, ca reflexul lacrimal, corneean și auditiv de clipire, auditivo-oculogir, restul fiind reflexe alimentare (tabelul XXXI).

Tabelul XXXI

Reflexele protuberanțiale

Reflexul	Cîmp receptor	Cale aferentă	Centru	Cale eferentă	Organ efector
Lacrimal	Cornee, conjunctivă, mucoasă nazală	Trigemen+aferența corticală	Nucleul lacrimal	Nervul intermediar Wrisberg, marele nerv pietros superficial, ganglion sfeno-palatin	Glanda lacrimală
Corneean de clipire	Cornee, conjunctivă	Trigemen	Nucleul facialului (protuberanță)	Nervul facial	Mușchii pleoapelor
Auditiv de clipire	Ureche	Nervul auditiv, tuberculii cvadrigemeni inf.	Nucleul facialului	Nervul facial	Mușchii pleoapelor
Auditivo-oculogir	Ureche	Nervul auditiv, tuberculii acustici, fasciculul longitudinal posterior	Nervii oculomotori (III, IV, VI), mezencefal, scoarță	Fibre motorii III, IV, VI	Mușchii globilor oculari

Reflexul lacrimal este produs de stimulii mecanici și dureroși aplicați pe cornee, conjunctivă și mucoasa nazală, transmiși centrului lacrimal prin trigemen. Inpulsurile eferente lacrimale sînt transmise prin nervul intermediar Wrisberg (VII bis), prin ganglionul geniculat, unde nu fac sinapsă, și prin marele nerv pietros la al doilea neuron parasimpatic vegetativ, cu originea în ganglionul pterigo-palatin. Fibrele postganglionare trimit impulsuri secretorii la glanda lacrimală prin nervul zigomatic și o ramură comunicantă care îl leagă de nervul lacrimal. Centrul lacrimal poate fi stimulat și de impulsuri corticale, prin stimuli afectivi care provoacă plînsul.

Reflexul corneean de clipire este inițiat de excitarea mecanică a corneei sau a conjunctivei. Dispariția lui este semnificativă pentru profunzimea narcozei, fiind printre ultimele reflexe abolite.

Clipitul survine spontan, cu o frecvență de 2—10/sec, în funcție de umiditatea ochiului, avînd rolul să mențină un film de secreție lacrimală pe cornee și conjunctivă. Clipitul survine mai des în stări emoționale și poate fi produs voluntar.

Reflexul auditiv de clipire constă în clipitul stimulat de un zgomot. Este utilizat în medicina legală pentru a depista simularea surdității.

Reflexul auditivo-oculogir constă în întoarcerea privirii în direcția unui zgomot.

În protuberanță se mai află o serie de alți centri : salivar superior, care asigură salivația glandelor submandibulare și sublinguale, ca și, parțial, centrii de masticație și de supt.

MEZENCEFALUL

Mezencefalul este situat între punte (protuberanță) și diencefal. Este alcătuit din pedunculii cerebrali și tuberculii cvadrigemeni. Intervine în integrarea reflexă a activității motorii.

TUBERCULII CVADRIGEMENI

Sînt patru formațiuni rotunde (coliculi), deasupra apeductului Sylvius. O pereche este situată anterior și alta posterior.

Coliculii (tuberculii) inferiori reprezintă o stație de releu pe calea aferențelor acustice. Trimit eferențe spre corpul geniculat medial și centrii reflexelor de întoarcere a capului în direcția zgomotului.

Coliculii (tuberculii) superiori sînt situați pe calea aferențelor vizuale, a unor aferențe extero- și interoceptive și a unor fibre indirecte auditive de la coliculii inferiori. Trimit impulsuri la neuronii motori cranieni și spinali, prin care se produc reflexele oculo-cefalogire, mișcări de orientare ale globilor oculari și ale capului spre lumină și zgomot.

În mezencefal se închid reflexele de acomodare la lumină (fotomotor) și distanță.

PEDUNCULII CEREBRALI

Sînt alcătuiţi dintr-o porţiune dorsală, calota, şi una ventrală, piciorul.

Calota conţine formaţiuni cenuşii şi albe. Unele formaţiuni cenuşii ale calotei sînt omologe cu formaţiuni medulare (nuclei ai nervilor oculomotor comun — III — şi trohlear — IV) sau proprii: substanţa reticulată, nucleul roşu şi substanţa neagră.

Cele albe sînt lemniscul medial (spinal), lateral (calea auditivă), pedunculul cerebral superior, fasciculul longitudinal medial şi fasciculul dorsal Schütz.

Piciorul pedunculilor conţine căi descendente de conducere (corticospinală, cortico-pontică).

REFLEXELE MEZENCEFALICE

În mezencefal se închid reflexele de acomodare la lumină (fotomotor) şi la distanţă.

Reflexul fotomotor constă în contracţia pupilei la lumină. Impulsul este transmis de la retină prin nervul optic la corpul genicular lateral şi apoi la centrul reflex din regiunea pretectală mezencefalică. Calea eferentă porneşte din calota pedunculului cerebral, din nucleul parasimpatic Westphal-Edinger, pe calea nervului oculomotor comun. Sinapsa cu neuronul periferic are loc în ganglionul ciliar, de unde — prin prelungiri scurte — impulsul este transmis la muşchii circulari ai irisului, producînd mioză (contracţia irisului) (fig. 9.43). Datorită încrucişării parţiale a fibrelor, reflexul este consensual (concomitent la ambele pupile).

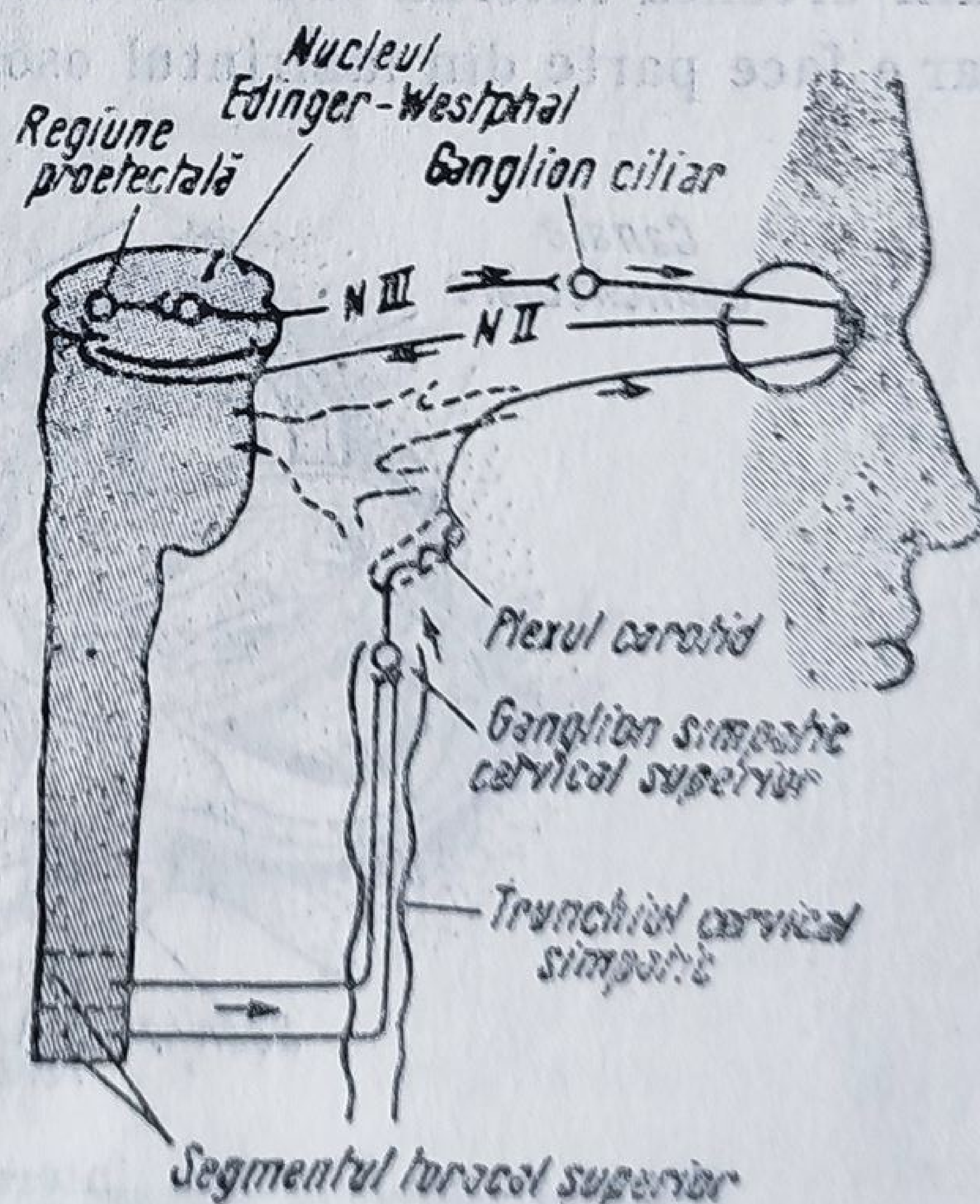


Fig. 9.43 — Reflexul fotomotor.

Reflexul pupilar de acomodare la distanță este un alt reflex consensual, constînd într-o contracție pupilară, concomitent cu bombarea cristalinului, produsă de apropierea obiectivului. Calea aferentă pînă la corpul geniculat lateral este comună cu a reflexului fotomotor. Din această stație de releu pleacă fibre la lobul occipital în zona scizurii calcarine. Impulsurile eferente sînt transmise centrului reflex din regiunea pretectală și apoi la pupilă pe o cale comună cu eferențele reflexului fotomotor.

În anumite leziuni nervoase reflexul fotomotor dispare, dar cel de acomodare la distanță persistă, realizînd semnul Argyll-Robertson, patognomonic pentru sifilisul nervos.

Reflexele de postură

Poziția normală a corpului, ca și echilibrul în mișcare sînt asigurate de reflexele de postură, statice și statokinetice, care se închid în diferite segmente ale sistemului nervos central, de la măduvă pînă la scoarța emisferelor cerebrale. Cîmpul lor receptor este reprezentat de canalele semicirculare de utriculă și saculă (fig. 9.44) și de proprioceptori.

Canalele semicirculare. Canalele semicirculare, utricula și sacula conțin receptori pentru accelerarea circulară și liniară. Aceștia sînt conectați prin nucleii vestibulari (fig. 9.45) cu centrii medulari, cu centrii nervilor cranieni care determină mișcările globilor oculari și cu scoarța emisferelor cerebrale (fig. 9.46). Prin aceste conexiuni se explică răspunsurile motorii complexe determinate de stimularea vestibulului, care mențin postura corpului și orientează privirea. Pentru o mai bună înțelegere a reflexelor menționate este necesar să prezentăm acum acest sistem de recepție.

Canalele semicirculare, utricula și sacula fac parte, împreună cu cohleea, din urechea internă sau labirint. Ele prezintă, ca și cohleea, un mulaj osos care face parte din labirintul osos, în care se află labirintul membranos

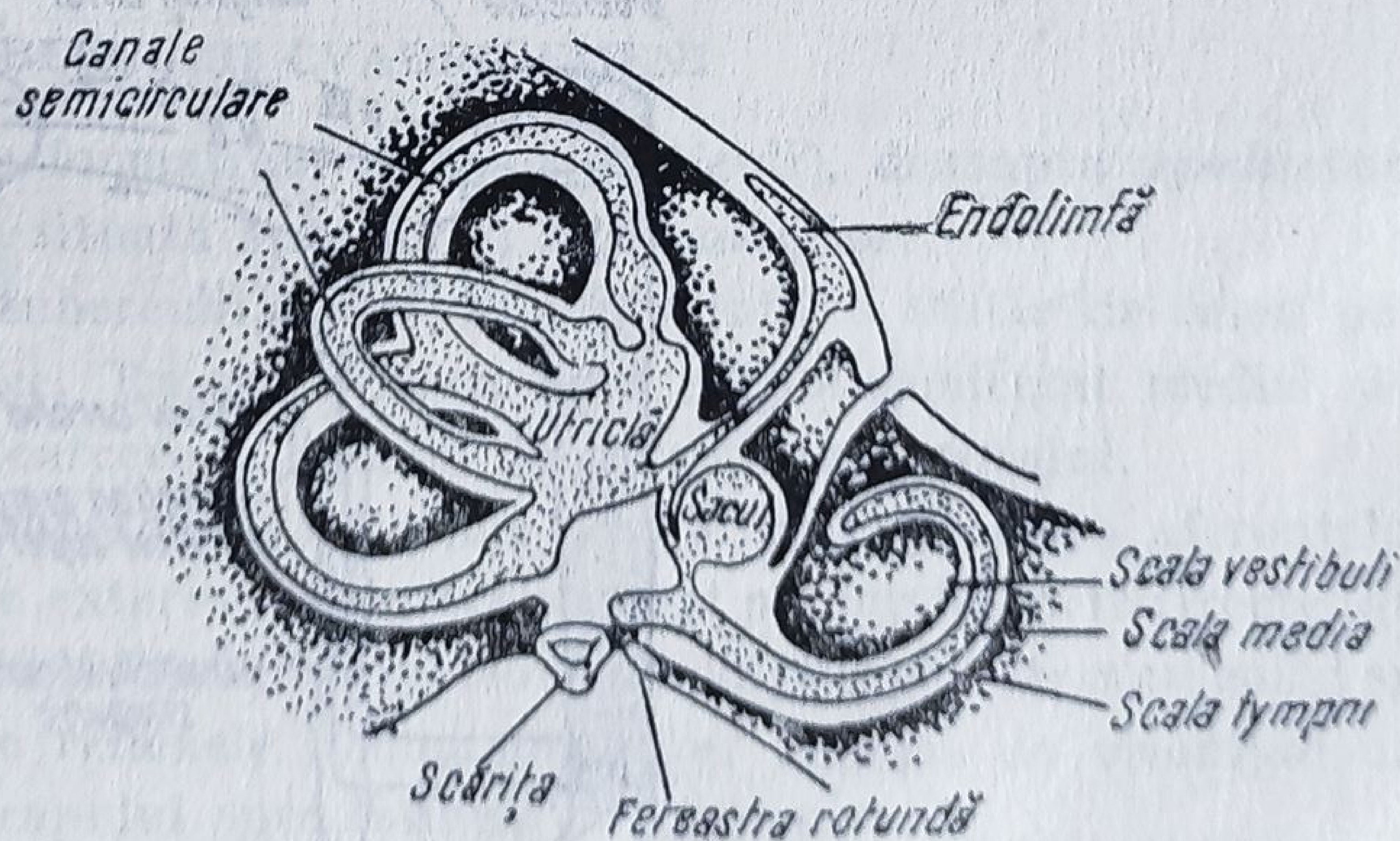


Fig. 9.44 — Urechea internă cu canalele semicirculare, utricula și sacula.

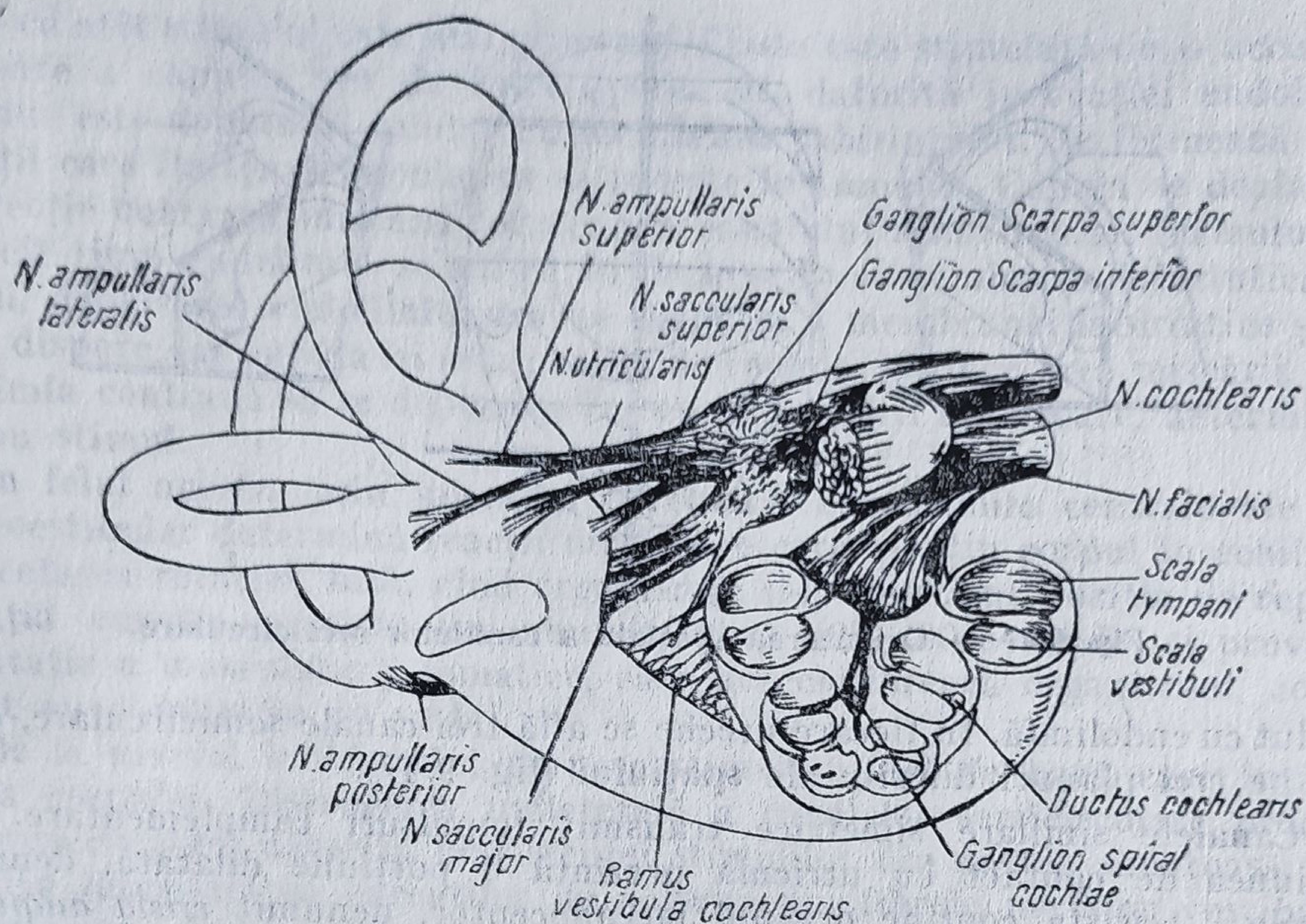


Fig. 9.45 — Ramura cohleară și cea vestibulară a nervului acustic (după Best și Taylor).

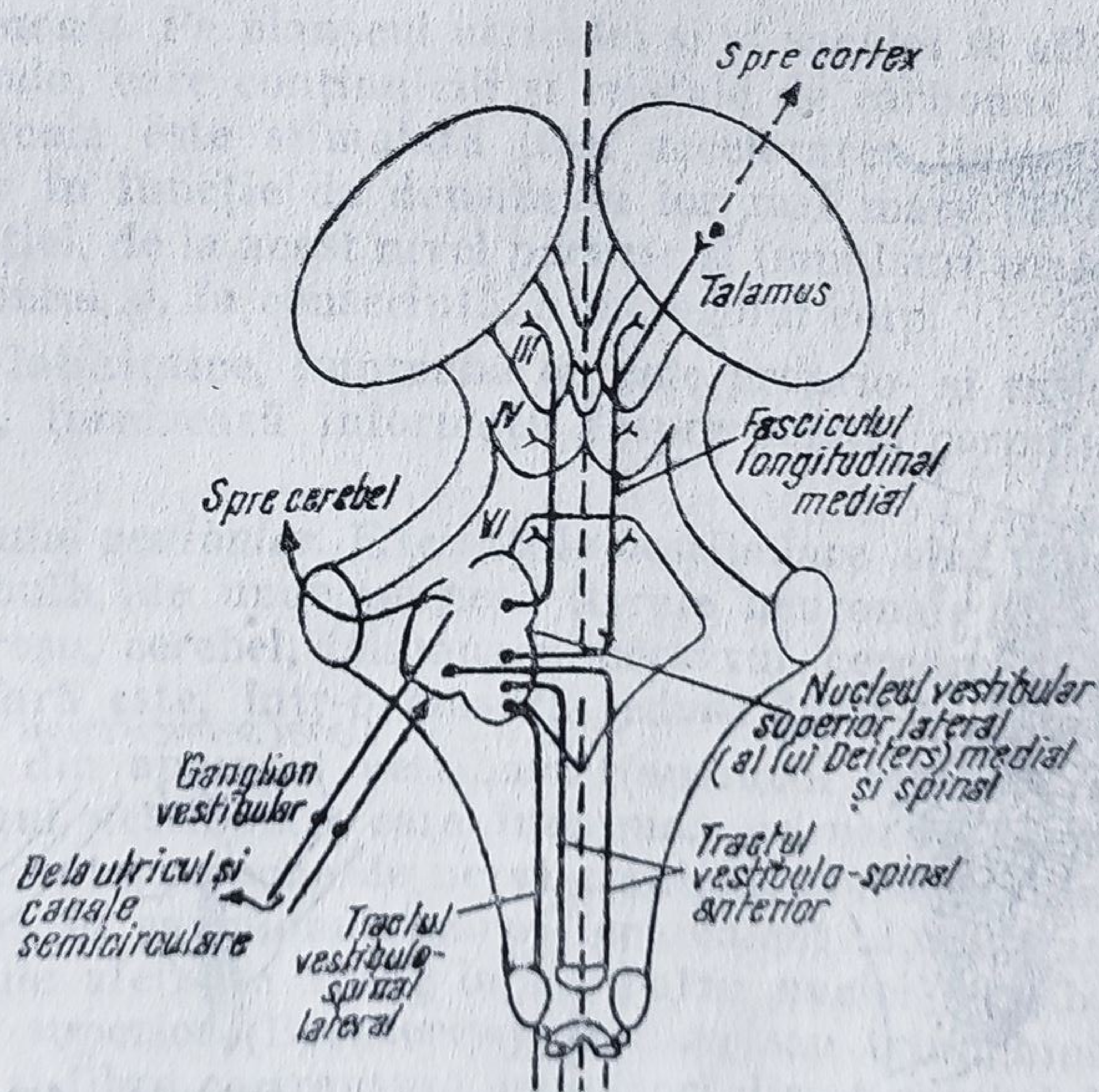


Fig. 9.46 — Conexiunile centrale ale nervului vestibular.

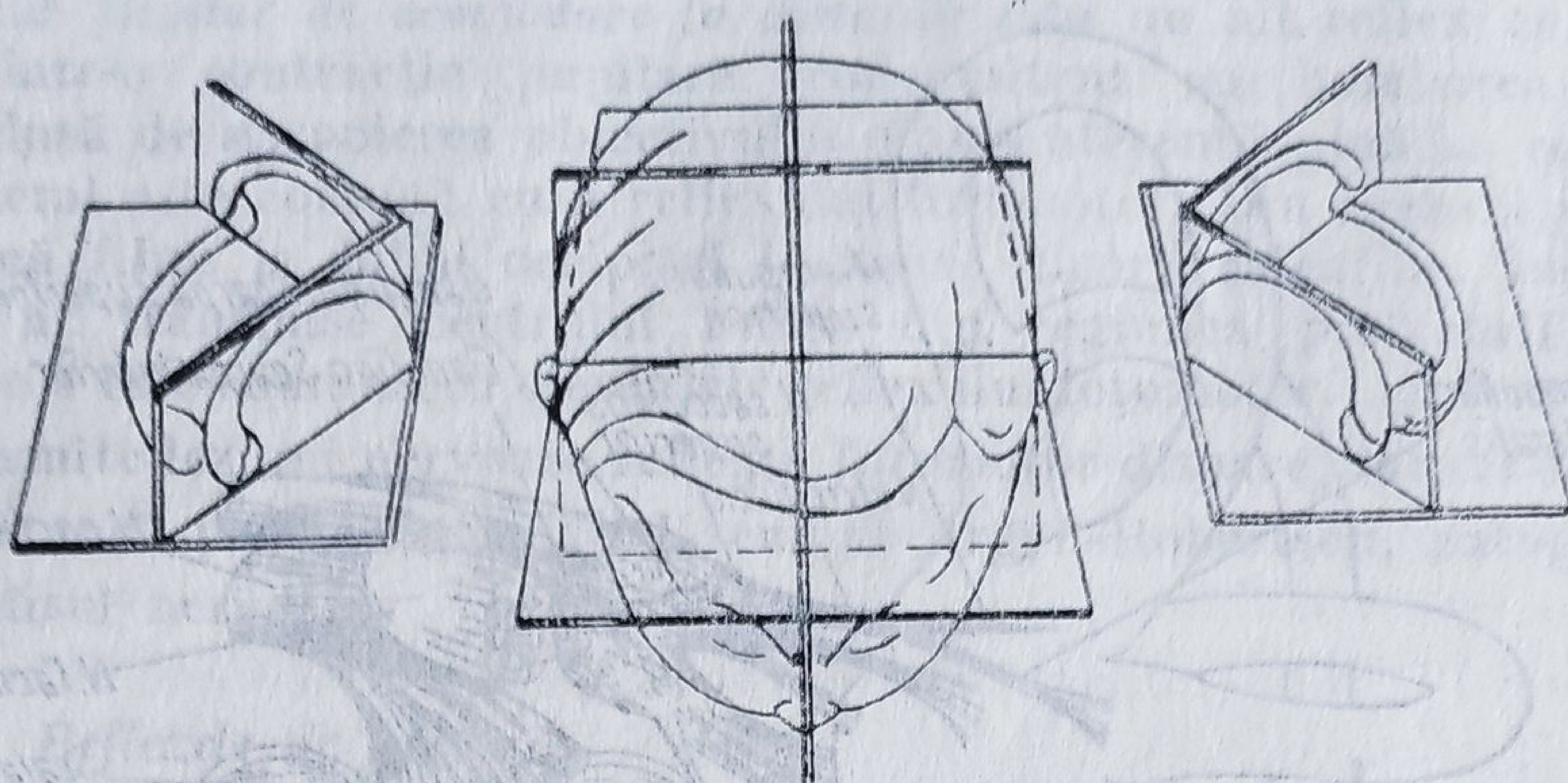


Fig. 9.47 — Orientarea spațială a canalelor semicirculare.

umplut cu endolimfă. În fiecare ureche se află trei canale semicirculare, orientate pe trei planuri diferite ale spațiului (fig. 9.47).

Canalele similare simetrice transmit impulsuri complementare. Spre porțiunea de contact cu utricula prezintă o porțiune dilatată, denumită ampula. Aceasta conține organul mecanoceptor, denumit *crista ampullaris* (fig. 9.48), care conține cili încorporați într-o substanță gelatinoasă formînd cupula, ce închide ampula ca o ușă rotativă, putînd fi deplasată de mișcările endolimfei (fig. 9.49). Deplasarea cililor declanșează stimulul nervos, transmis nervului vestibular.

Crista este stimulată de rotirea capului în cele trei dimensiuni ale spațiului. Cu cît planul de rotație este mai apropiat de planul unui canal semicir-

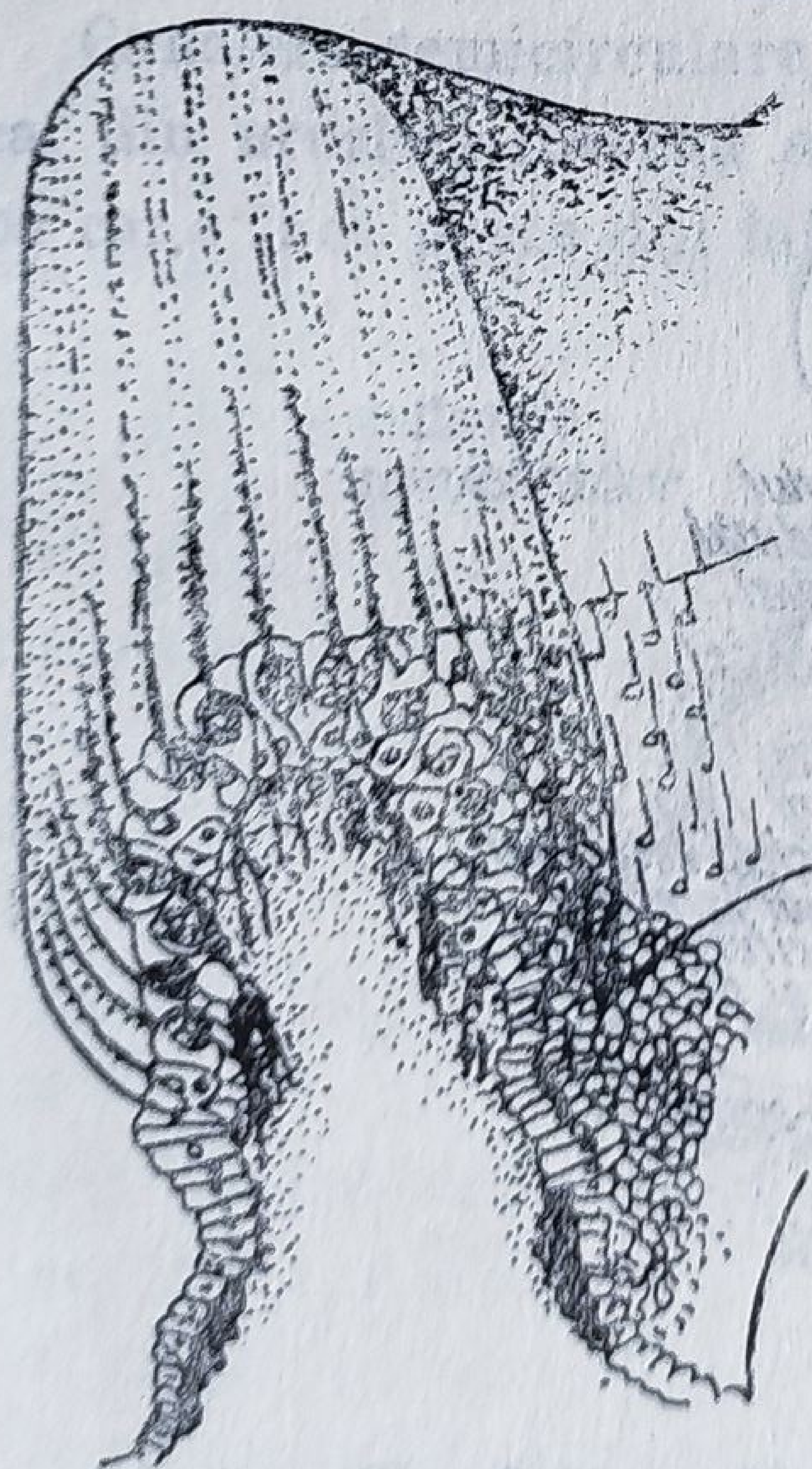


Fig. 9.48 — Creasta ampulară.

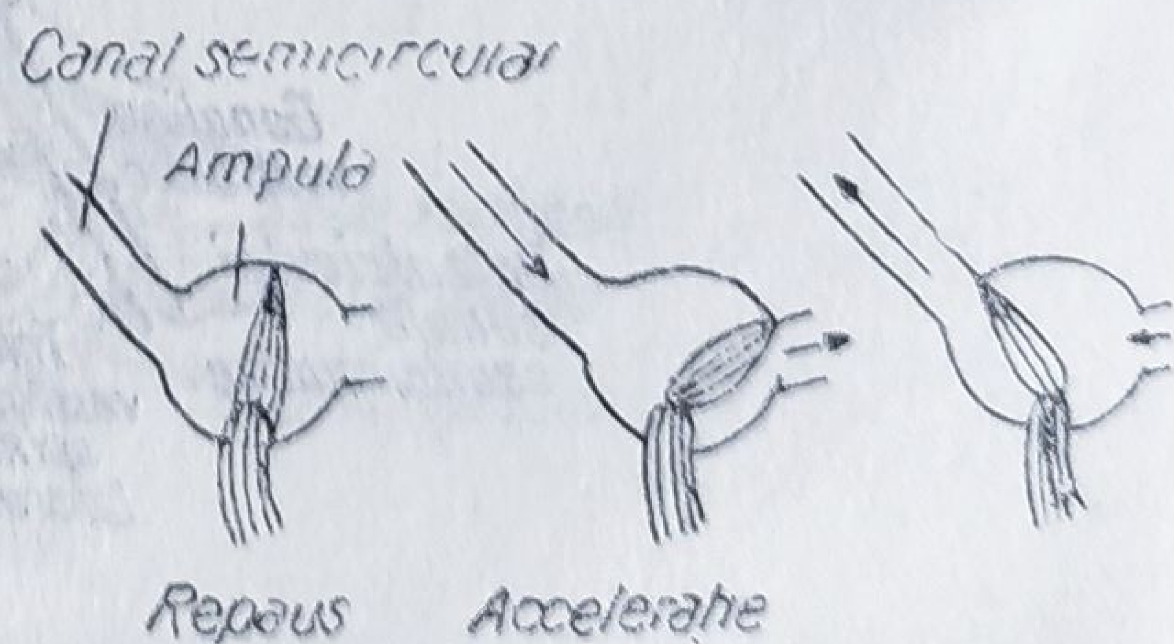


Fig. 9.49 — Mișcările ampulei.

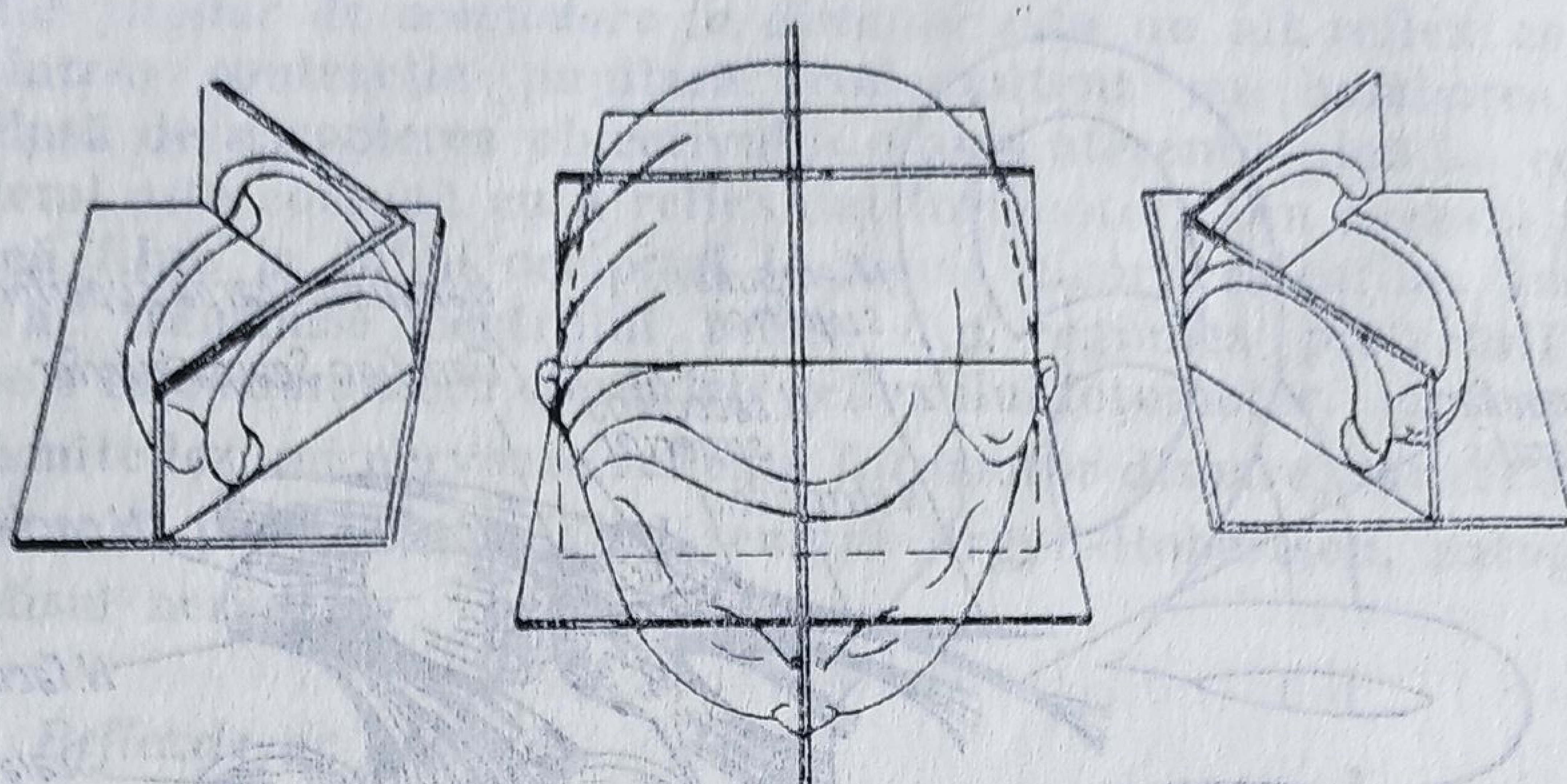


Fig. 9.47 — Orientarea spațială a canalelor semicirculare.

umplut cu endolimfă. În fiecare ureche se află trei canale semicirculare, orientate pe trei planuri diferite ale spațiului (fig. 9.47).

Canalele similare simetrice transmit impulsuri complementare. Spre porțiunea de contact cu utricula prezintă o porțiune dilatată, denumită ampula. Aceasta conține organul mecanoceptor, denumit *crista ampullaris* (fig. 9.48), care conține cili încorporați într-o substanță gelatinoasă formînd cupula, ce închide ampula ca o ușă rotativă, putînd fi deplasată de mișcările endolimfei (fig. 9.49). Deplasarea cililor declanșează stimulul nervos, transmis nervului vestibular.

Crista este stimulată de rotirea capului în cele trei dimensiuni ale spațiului. Cu cît planul de rotație este mai apropiat de planul unui canal semicir-

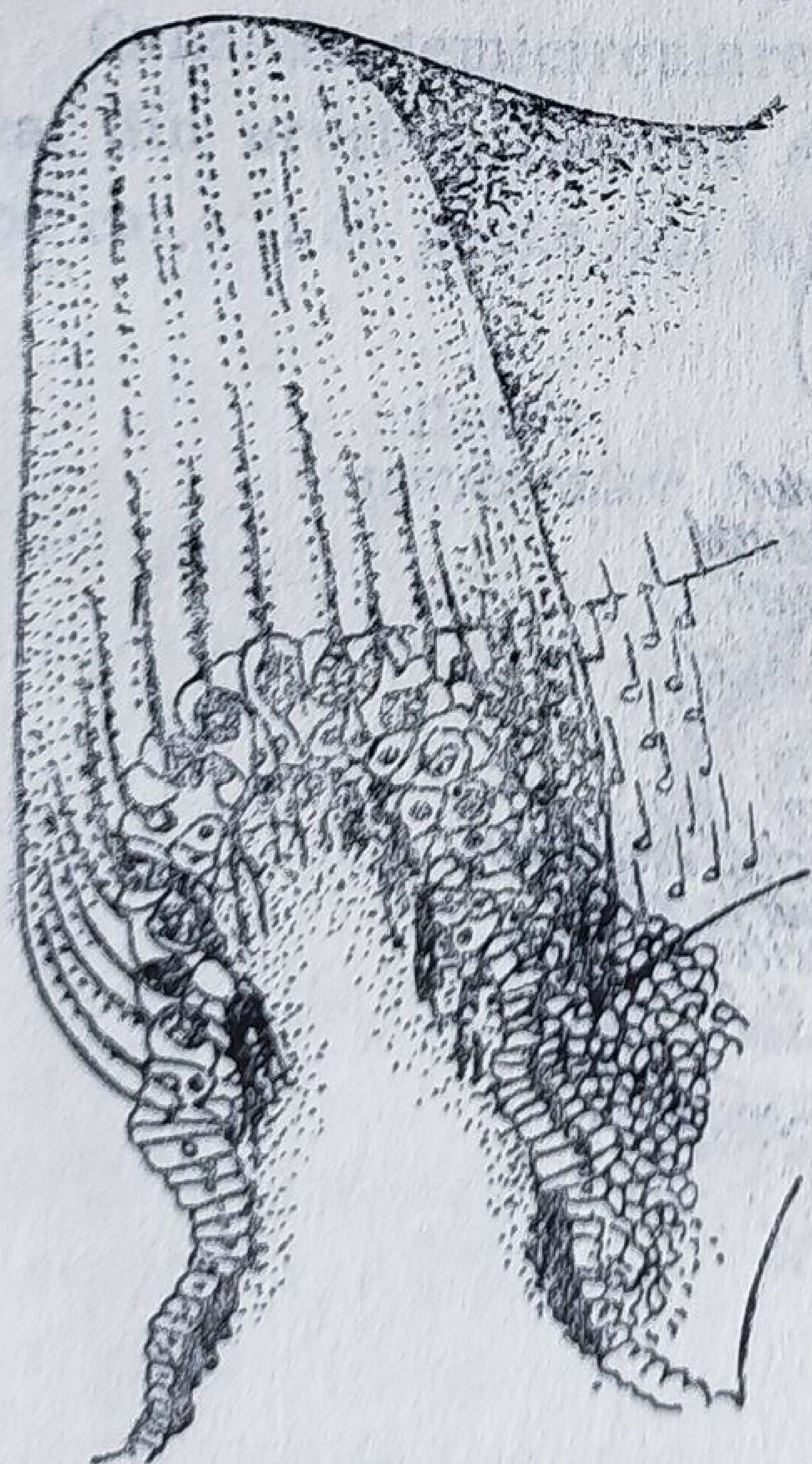


Fig. 9.48 — Creasta ampulară.

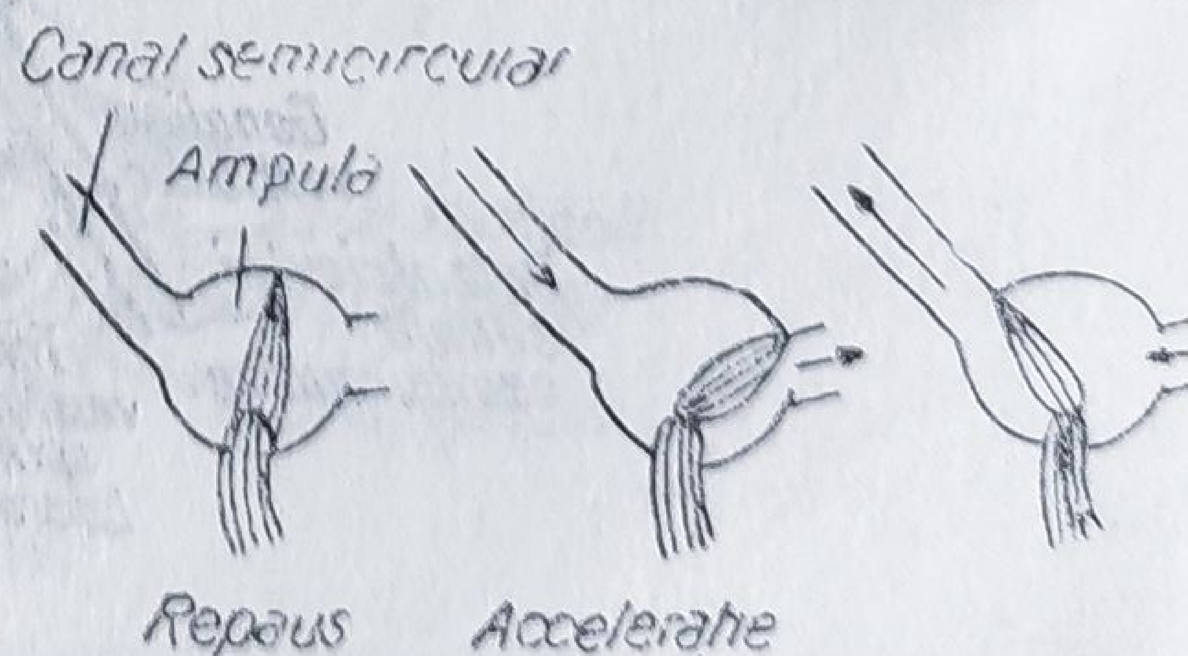


Fig. 9.49 — Mișcările ampulei.

cular, cu atît stimulul este mai puternic. Crista este stimulată de o accelerare rotatoare a capului sau de întreruperea ei, datorită inervației endolimfei, care nu este deplasată solidar cu membrana labirintului. Se formează astfel curenții care flectează cupula, ce se rotește în ampulă. Cupula se deplasează în direcție contrară mișcării rotatoare a canalului semicircular. Stimulul persistă cît timp endolimfa se mișcă în dezacord cu membrana labirintică. Cu timpul, deplasarea endolimfei devine egală cu a membranei labirintice și stimulul dispare, iar cupula își reia poziția de repaus. La încetarea mișcării, însă, endolimfa continuă să se deplaseze în sensul mișcării anterioare, determinînd un nou stimul.

În felul acesta, prin mișcarea rotatoare, conexiunile centrale ale nervului vestibular determină reacții musculare care mențin corpul în echilibru. La încetarea rotației, însă, cînd organismul și-a recîștigat poziția de repaus, excitația cupulei persistă un anumit timp (25—30 secunde) și provoacă o excitație a musculaturii somatice, care dezechilibrează organismul, concomitent cu o senzație de vertij.

De la nivelul labirintului pornesc stimuli tonici de bază care întrețin poziția corpului. Distrugerea unilaterală a canalelor semicirculare produce răsucirea corpului datorită persistenței stimulilor din partea sănătoasă.

Prin înregistrarea curenților de acțiune din fibrele nervilor vestibulari s-a constatat că deplasarea într-un sens a cupulei produce excitație, iar în sens contrar inhibiție, ceea ce generează din canalele semicirculare simetrice impulsuri antagoniste care coordonează riposta musculară. Cînd cupula dintr-o parte este distrusă, funcția ei este compensată parțial de cea simetrică.

Prin conexiunile centrale ale labirintului cu nervii motori ai ochiului, rotația produce un răspuns motor caracteristic al globilor oculari denumit *nistagmus*.

Utricula și sacula. Pe planșeul utriculei și al saculei se află situat organul otolitic sau macula, care conține cili și cristale de carbonat de calciu, denumite otoliți. Macula este stimulată prin accelerarea liniară, care modifică poziția otolitelor în funcție de densitatea lor mai mare decît a endolimfei. Datorită gravitației, de la acest nivel pornesc și impulsuri tonice, care influențează poziția capului și, în consecință, a întregului corp.

Impulsurile labirintice, împreună cu cele proprio- și exteroceptive (contact și presiune), furnizează informații despre poziția corpului și a membrelor în spațiu.

Căile impulsului vestibular. Excitațiile vestibulare sînt transmise nucleilor vestibulari din bulb, de unde pornesc fibrele neuronale spre nervii motori spinali, nucleul roșu, cerebel, talamus și cortexul cerebral. La nivel cortical recepția vestibulară este, într-o măsură redusă însă, conștientizată.

Informațiile din aparatul vestibular (aparatul receptor al echilibrului) parvin prin nervul vestibular, care împreună cu nervul cohlear formează nervul auditiv, a opta pereche de nervi cranieni. Soma neuronală a fibrelor vestibulare se află în ganglionul Scarpa, echivalent al unui ganglion rahidian dorsal. Impulsurile aferente ajung la cei patru nuclei vestibulari bulbari: lateral (Deiters), superior (Bechterew), median sau triunghiular (Schwalbe) și spinal. Există și fibre ce transmit impulsuri direct cerebelului.

Din nucleii vestibulari pornesc fibre eferente prin fasciculele vestibulo-spinale (lateral și median) la toți motoneuronii spinali, ai mușchilor cefei

în special. La motoneuronii spinali parvin impulsuri prin formaţia reticulată, pe calea fasciculului reticulo-spinal, şi la motoneuronii oculari dintr-a III-a, a IV-a şi a VI-a pereche de nervi cranieni. Prin fibre de asociere nucleii vestibulari bulbari sînt conectaţi de nucleul roşu, talamus, cerebel şi cortexul cerebral, direct sau prin căi intercalate. Prin aceste conexiuni impulsurile ampulare utriculare şi saculare influenţează musculatura scheletică şi realizează reflexele de postură (statice şi statokinetice sau de accelerare) la care contribuie şi impulsuri proprioceptive şi mecanoreceptive de suprafaţă.

Reflexele statice

Reflexele statice sînt de mai multe feluri.

Reflexele statice de redresare asigură poziţia normală a capului şi a trunchiului faţă de forţa gravitaţională. Prin ele, de exemplu, o pisică în cădere liberă îşi restabileşte rapid o poziţie normală, indiferent de cea iniţială. Iniţial se produce reflexul de redresare a capului, prin impulsurile labirintice de la nivelul utriculei, care acţionează asupra musculaturii cefei. Prin distrugerea labirintului, redresarea capului devine imposibilă. Stimularea proprioceptorilor din musculatura cefei provoacă contracţia muşchilor din regiunea anterioară a corpului, restabilind trenul anterior în poziţia normală faţă de cap. Acest reflex de redresare a corpului se închide într-un centru medular superior. El nu este afectat de distrugerea labirintului. Există şi un reflex de redresare a capului faţă de corp, demonstrabil la animalele labirintectomizate şi oarbe. Dacă acestea sînt plasate în decubit lateral pe un plan solid, stimulii exteroceptivi din porţiunea corpului în contact cu suportul contractă reflex muşchii cefei, restabilind poziţia capului. Prin reflexul de redresare a corpului asupra corpului, stimularea proprioceptorilor din muşchii membrelor anterioare redresează şi trenul posterior.

La redresarea corpului contribuie şi impulsurile optice, aşa cum rezultă din posibilitatea de îndreptare a capului şi apoi a corpului la animale suspendate, cu labirintul distrus. Acest reflex nu se mai produce cu ochii legaţi sau la animale talamice, deci cu centrul optic cortical înlăturat. Reflexul de redresare optică este cu atît mai important cu cît sistemul nervos este mai dezvoltat.

Reflexele statice locale şi segmentare. Un reflex static local este cel miotatic, prin care se realizează reacţia pozitivă de sprijin, ce ajustează tonusul muscular pentru menţinerea poziţiei corpului, Reflexul miotatic este ajustat în acest sens de reacţia „de magnet", pornită de la receptorii din pielea labei excitată prin contactul cu suprafaţa de sprijin. Un reflex segmentar este reflexul de extensie încrucişată.

Reflexele statotonice (de atitudine sau de postură) sînt reflexe prin care membrele iau o anumită poziţie în raport cu capul. Cîmpul lor receptor se află în labirint şi proprioceptorii din muşchii cefei. Impulsurile labirintice sînt maxime cînd unghiul comisurii bucale realizează faţă de orizontală un unghi de 45°, şi minim cînd capul este aplecat pe spate cu aceeaşi înclinaţie.

În primul caz, extensorii se contractă maximal, iar în ultimul tonusul lor devine minim. Aceste reflexe sînt modelate diferenţiat la membrele toracice şi pelvine, în funcţie de impulsurile proprioceptive din musculatura cefei. Prin contracţia acesteia, cînd capul este dat pe spate se contractă extensorii membrelor toracice, iar prin destinderea lor, cînd capul este plecat,

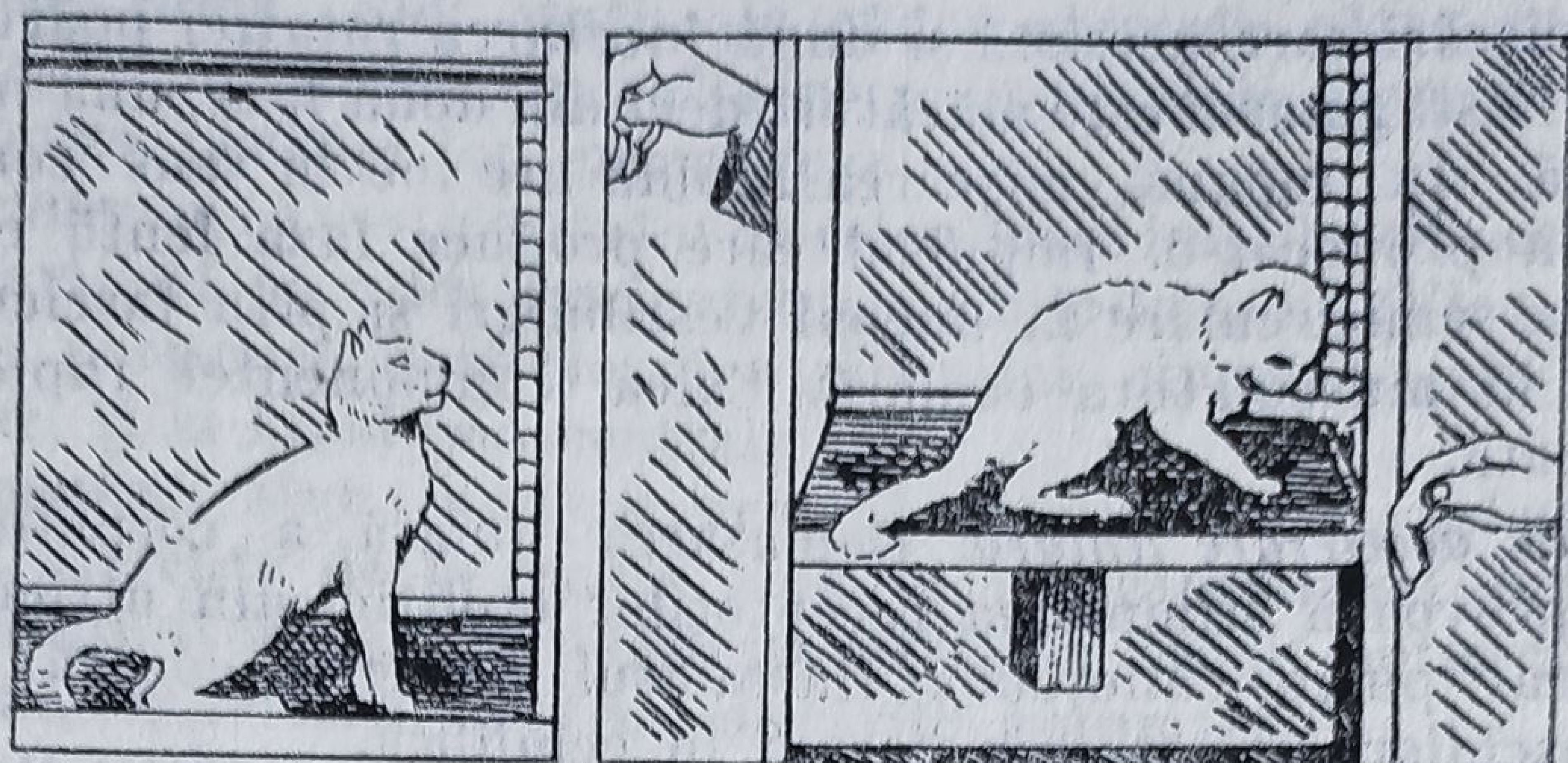


Fig. 9.50 — Tonusul muscular al membrelor este determinat de poziția capului.

ei se relaxează, flexorii fiind stimulați invers. Tot de la musculatura cefei pornesc reflexe care determină extinderea membrului spre care este îndreptat mentonul și relaxarea celui spre care este îndreptată ceafa.

Aceste reflexe pot fi exemplificate prin atitudinea unei pisici căreia i se arată hrana, caracterizată prin extinderea membrelor anterioare și relaxarea celor posterioare sau care privește sub dulap, membrele anterioare fiind flectate, iar cele posterioare extinse (fig. 9.50). Cînd capul este îndreptat reflex în direcția unui zgomot, membrul din partea corespunzătoare este extins, iar cel opus relaxat, postură care pregătește un asalt în aceeași direcție. Ridicarea capului și contracția musculaturii cefei determină la cai un tonus crescut în membrele anterioare, iar capul plecat are un efect invers.

În aceeași categorie de reflexe posturale se încadrează și un reflex de diminuare a tonusului extensorilor membrelor prin apăsarea ultimei vertebre cervicale, care se produce la boul ce trage la jug.

Reflexele statotonice labirintice au centrii în nucleii vestibulari, iar cele proprioceptive de la mușchii cefei în primele segmente cervicale ale măduvei.

Reflexele labirintice și cervicale care influențează direcția privirii. Cînd capul este îndreptat într-o direcție sau alta, privirea continuă să fie fixată pe punctul anterior, prin reflexe cu punct de plecare în labirint și în mușchii cefei. Centrii acestor reflexe sînt situați între nucleii vestibulari și oculomotori.

Reflexele statokinetice (kinetice sau de accelerare).

Sînt produse de stimularea labirintului prin deplasări ale capului, care pot fi circulare sau liniare, primele fiind inițiate de stimularea receptorilor din canalele semicirculare, iar ultimele, din cele ale utriculei.

Reflexe de accelerare circulară. Rotația capului stimulează canalele semicirculare.

Ele pot fi stimulate și caloric — cu apă caldă introdusă în urechea externă, ceea ce creează curenți de convecție care deplasează endolimfa —, galvanic și mecanic, procedee de investigație clinică sau experimentală.

Rotația produce mișcări oculare, vertij, modificări de poziție a extremităților și trunchiului, ca și o serie de răspunsuri vegetative (bradicardie, paloare, scădere a tensiunii arteriale). Dacă rotația are loc în jurul unei axe verticale, mușchii oculari se contractă reflex astfel încît privirea rămîne fixată în direcția inițială și revine apoi îndreptîndu-se înainte.

Aceste mişcări care persistă şi după încetarea rotaţiei poartă denumirea de *nistagmus*. Nistagmusul este alăcătuit deci din două faze, una iniţială, lentă, şi alta rapidă. În repaus, mişcarea rapidă are loc în sens contrar faţă de rotaţia care a provocat-o. Impulsul care produce faza lentă este transmis de la canalele semicirculare la nucleii vestibulari şi prin fasciculul longitudinal medial la musculatura oculară. Calea componentei rapide este mai puţin cunoscută.

Reflexe de accelerare liniară. Deplasarea liniară a corpului, indiferent de direcţie, provoacă stimularea receptorilor otolitici din utriculă (rolul saculei este mai puţin cunoscut). Răspunsul periferic constă dintr-o contracţie a muşchilor care menţin corpul în echilibru.

DIENCEFALUL

Diencefalul este situat între mezencefal şi emisferele cerebrale. Este alcătuit din hipotalamus şi talamus, primul avînd funcţia principală de centru vegetativ şi de integrator al activităţii neuro-umorale, cel din urmă fiind o staţie de releu a aferenţelor senzitive în drumul spre scoarţă. Funcţiile talamusului şi ale hipotalamusului sînt localizate în nuclei specializaţi.

TALAMUSUL

Talamusul este alcătuit din două mase cenuşii, ovoide, situate lateral de ventriculul al III-lea şi unite printr-un istm denumit masa intermediară. Porţiunea superioară formează o parte din planşeul ventriculului lateral), cea externă este în raport cu braţul posterior al capsulei interne, care îl separă de nucleul caudat, iar cea inferioară, cu corpul Luys (denumit şi subtalamus) şi partea anterioară a nucleului roşu, constituenţi ai căii motorii extra piramidale.

Talamusul are funcţie principală de staţie de releu al impulsurilor senzitivo-senzoriale (de tact, presiune, durere, temperatură, proprioceptive etc., cu excepţia celei olfactive), spre scoarţa emisferelor cerebrale. La nivel talamic, informaţiile senzoriale sînt organizate somatotopic aşa cum au demonstrat Dusser de Barenne şi Sager prin stricninizarea nucleului ventral posterior lateral (VPL) şi cum s-a confirmat ulterior cu ajutorul observaţiilor clinice, al distrugerilor experimentale şi al potenţialelor evocate.

Impulsurile senzoriale talamice sînt conectate şi direct cu corpii striaţi (cale motorie extrapiramidală), realizînd astfel răspunsuri motorii cu atît mai adecvate şi complete cu cît cortexul este mai puţin dezvoltat. În măsura evoluţiei filogenetice, rolul motor integrativ al talamusului îşi pierde din importanţă, odată cu dezvoltarea telencefalului, devenind tot mai mult o staţie de releu senzorial. Talamusul transmite impulsuri senzoriale spre cortex şi indirect, prin nucleul de asociaţie.

Talamusul este organizat deci în nuclei cu funcţii de releu şi de asociaţie.

Nucleii de releu. Sînt stații ale căilor aferente către cortex. Aceștia sînt: nucleul anterior, nucleii ventrali și corpii geniculați (denumiți și metatalamus, din cauza poziției lor excentrice).

Nucleul anterior (A) este o stație de releu între impulsurile care ajung aici prin corpii mamilari pe calea fasciculului mamilo-talamic (Vicq d'Azyr), proiectîndu-se în porțiunea posterioară a girusului cingulat, care aparține sistemului limbic, și la lobul paracentral.

Nucleii ventrali sînt : nucleul ventral anterior (VA), releu striato-cortical primind aferențe de la *globus pallidus* și transmițînd proiecții într-o arie întinsă orbito-frontală. Se stabilește astfel un circuit motor cortico-palido-talamo-cortical, important pentru mișcările automate ;

— nucleul ventral lateral (VL) primește fibre de la nucleul dentat al cerebelului prin *brachium conjunctivum* și se proiectează pe ariile 4 și 6 din cortexul motor ;

— nucleul ventral posterior este împărțit în nucleul ventral postero-lateral (VPL), organizat somatotopic, la care confluează lemniscul medial și spinal și se proiectează în aria somestezică 3, 1 și 2 din girusul postcentral, și nucleul ventral postero-medial (VPM), (nucleul arcuat), care transmite aferențele trigeminale din regiunea feței în zona corespunzătoare a girusului postcentral. La nucleul VPM sosește de asemenea calea gustativă.

Corpii geniculați sînt căi de la releu pentru senzația auditivă (corpii geniculați mediali) și vizuală (corpii geniculați laterali) (fig. 9.51).

După cum reiese din cele enunțate, nucleii talamici de releu au rolul de a proiecta impulsurile senzoriale somatice spre ariile corticale, de a trimite impulsuri de la cerebel la cortexul motor și de la hipotalamus spre sistemul limbic.

Sensibilitatea protopatică. Impulsurile ajunse în nucleii senzoriali talamici realizează sensibilitatea protopatică, primitivă, nediscriminativă, exprimată prin durere, percepția temperaturilor externe, a contactului cu pielea acoperită cu păr, care dau senzații afective, plăcute sau neplăcute. Senzația epicritică discriminativă fină este realizată prin analiza corticală a impulsurilor generate de o atingere ușoară a pielii, de temperaturi între 20 și 40°C. Excitațiile proprioceptive realizează simțul kinestezic al atitudinii și mișcărilor.

Afecțiunile clinice sînt în majoritatea cazurilor o consecință a irigației deficitare prin artera talamo-geniculată, cu afectarea nucleului ventral posterior și ventral lateral. Simptomatologia este înmănuncheată în sindromul Déjerine și Roussy, manifestat prin hemianestezie relativă de partea opusă, afectînd cu precădere sensibilitatea profundă. Pragul excitabilității senzoriale este crescut. Prin afectarea impulsurilor proprioceptive devine

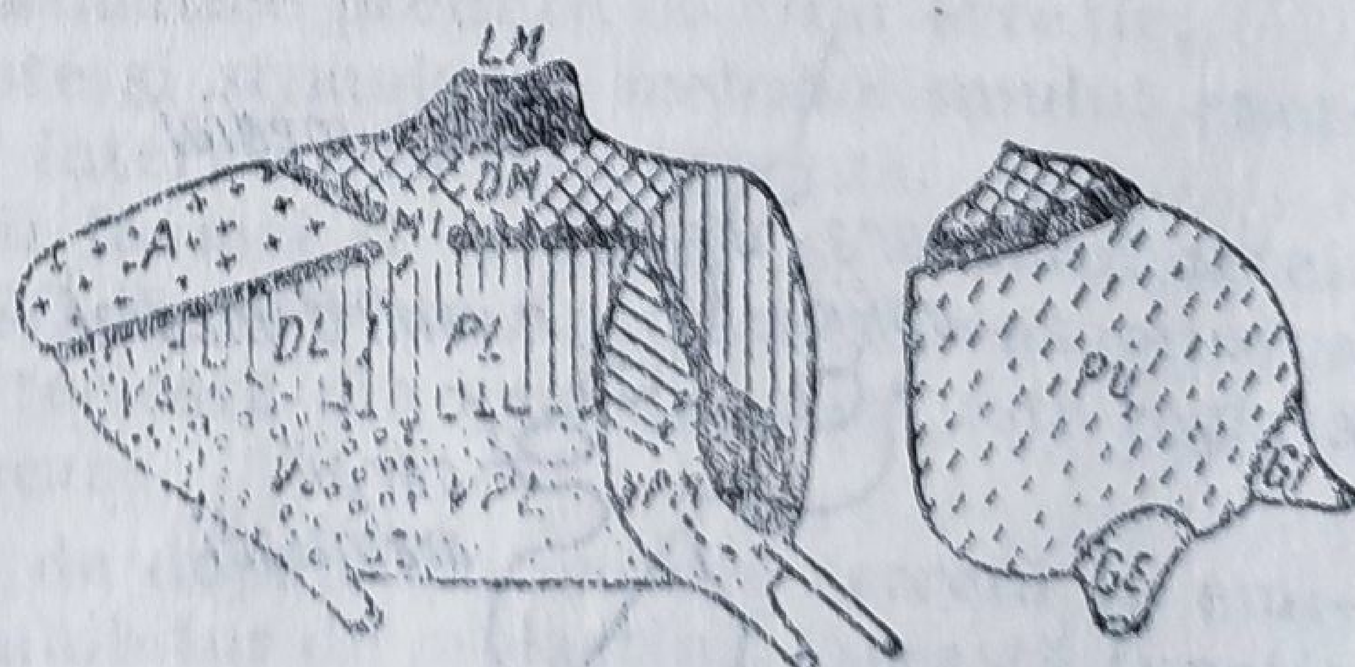


Fig. 9.51 — Talamusul : A — nucleul anterior ; VA — nucleul ventral anterior ; VL — nucleul ventral lateral ; DL — nucleul dorso-lateral ; PL — nucleul postero-lateral ; VPL — nucleul ventral postero-lateral ; AR — nucleul arcuat ; VPM — nucleul ventral postero-medial ; LM — nucleii liniei mediane ; DM — nucleul dorso-median ; Pu — pulvinar ; GE — corpul geniculat extern ; GI — corpul geniculat intern.

uneori imposibilă localizarea unui membru în spațiu (membru fantomă). Stimulii care trec pragul crescut al excitabilității, ca și unii stimuli neadecvați, provoacă o senzație de durere vagă, nediscriminativă, penibilă, cu caracter protopatic, în dauna componentei epicritice.

Componenta parestezică (dar nu hiperalgică, care are un mecanism generic mai complex, puțin elucidat) a putut fi reprodusă prin distrugeri experimentale.

Nucleii de asociație. Au rolul de a conecta indirect informațiile senzoriale cu ariile de asociație corticală din lobii prefrontal, parietal, occipital și temporal.

Nucleii de asociație sînt :

— *nucleul dorso-median* (DM), mai dezvoltat la antropoide și om, conectat ascendent cu ariile prefrontale ;

— *nucleul dorso-lateral* (DL), și *postero-lateral* (PL), care emit impulsuri spre cortexul parietal de asociație ;

— *pulvinarul* (Pu), cu rol de integrare audio-vizuală. Emite eferențe spre lobii temporal, occipital și parietal și participă probabil la percepția stereognostică.

Sistemul talamic de protecție difuză. În afară de nucleii senzoriali de releu și de asociație, în talamus se află un sistem difuz de proiecție, care face parte din substanța reticulată.

HIPOTALAMUSUL

Hipotalamusul face parte din diencefal (alături de talamus). Hipotalamusul (2,5 g) este o porțiune de la baza creierului delimitată de marginea anterioară a chiasmei optice și de marginea posterioară a corpilor mamilari. Superior este mărginit de talamus prin sulcus hipotalamic și inferior de eminența mediană.

Hipotalamusul se împarte în zonele medială, laterală, anterioară și posterioară. Cea anterioară conține nucleii supraoptic (NSO), paraventricular (NPV), suprachiasmatic (NSC) și preoptic (NPO). Cea mijlocie conține nucleii ventro-median (NVM), dorso-medial (NDM) și nucleul arcuat (NA). În cea posterioară se află nucleii mamilari (fig. 9.52).

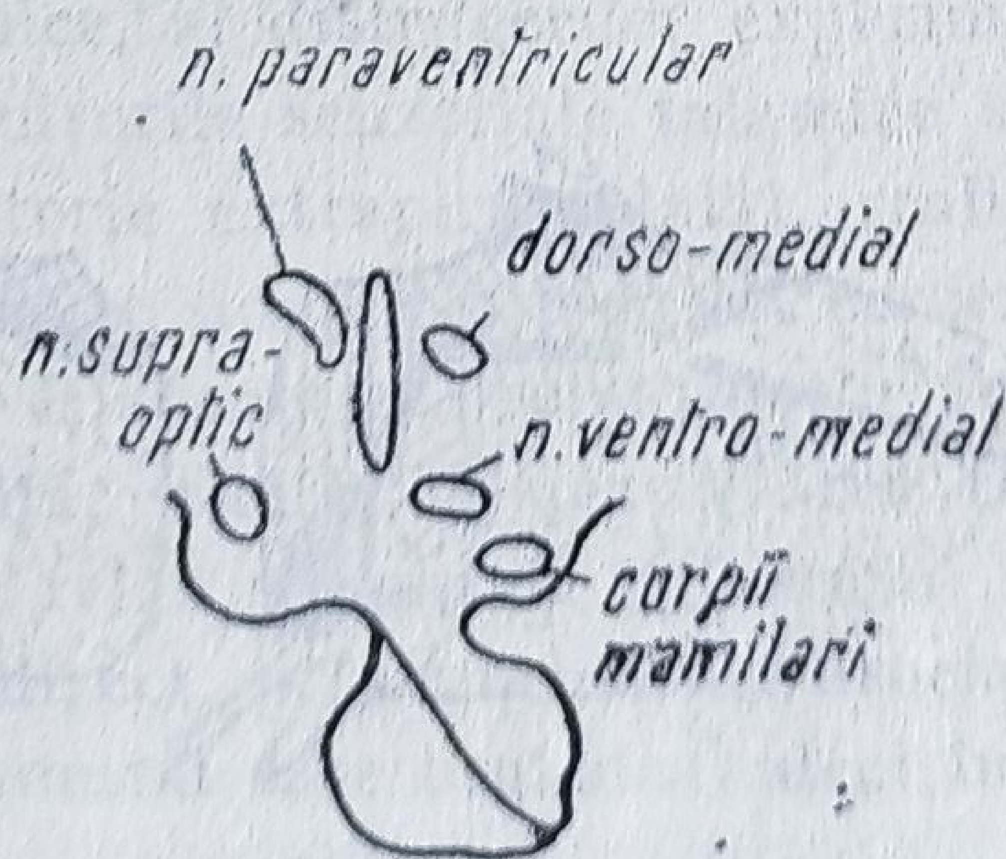


Fig. 9.52 — Hipotalamusul.

Conexiuni. Conexiunile aferente ale hipotalamusului sînt formate din fibre de la *globus pallidus*, care alcătuiesc fasciculul palido-hipotalamic, de la mezencefal și cortex prin fasciculul medial al creierului anterior, care distribuie fibre în diferite regiuni, și de la hipocamp prin fornix.

Conexiunile eferente mai importante sînt :

— *tractul mamilo-talamic Vicq d'Azyr*, care trimite fibre de la corpii mamilari la nucleul anterior al talamusului (releu cu eferențe la hipocamp). Acesta face parte din *circuitul Papez*, alături de aferențele din hipocamp prin fornix. Din acesta mai fac parte eferențe de la nucleul anterior al talamusului la cortexul cingulat și de aici la hipocamp ;

— *tractul hipotalamo-hipofizar*, la lobul posterior al hipofiziei ;

— *bandeleta Schütz*, care conține și fibre aferente din căile senzoriale ; conectează hipotalamusul cu trunchiul cerebral.

FUNCȚIILE HIPOTALAMUSULUI

Hipotalamusul îndeplinește funcții variate, în general de integrare vegetativă nervoasă și hormonală. În diferiți nuclei sau centri hipotalamici sînt integrate funcții variate.

Hipotalamusul ca centru de integrare vegetativă. După o opinie mai veche „hipotalamusul este ganglionul cefalic al sistemului autonom (vegetativ)" (Sherrington).

Hipotalamusul anterior este considerat a fi un centru superior parasimpatic. De exemplu, în procesul de termoliză, din hipotalamus pornesc impulsuri care determină pe cale parasimpatică vasodilatație sau sudorație (asigurată anatomic de inervația simpatică, dar prin fibre colinergice). Alte efecte parasimpatice ale hipotalamusului anterior sînt : exacerbarea motilității gastro-intestinale, contracția mușchiului detrusor, veziculei biliare ș.a. Stimulînd zone foarte apropiate se pot obține uneori și efecte simpatice. Se consideră în consecință că din acest punct de vedere hipotalamusul anterior are un aspect funcțional „perlat", cu predominanță parasimpatică.

Centrii simpatici se află în hipotalamusul medial și posterior. Astfel, NDM stimulează întregul sistem simpatic, inclusiv secreția medulosuprarenală de catecolamine. Acest centru joacă un rol de releu și pentru impulsurile corticale. Pe această cale se produce probabil „starea de start", care constă din vasoconstricție splanhnică, vasodilatație musculară, tahicardia și alte reacții care pregătesc organismul pentru efort. Excitarea hipotalamusului posterior provoacă la pisici extrasistole, tot pe cale simpatică.

Excitarea ariilor laterale produce efecte simpatice ca piloerecție, creșterea tensiunii arteriale sau midriază.

Stimularea unei porțiuni suprachiasmatice produce la cîini erecție.

Tot un fenomen simpaticotonic este și stimularea metabolismului energetic prin care hipotalamusul posterior intervine în termogeneză.

În hipotalamus se mai află centrii foamei și sațietății și centrul setei.

În neuronii magnolcelulari din NSO și NPV se sintetizează vasopresina și ocitocina. Sinteza și eliberarea lor ulterioară din neurohipofiză este reglată de aferențe prin căi speciale pentru fiecare.

Nucleul arcuat este sediul sintezei de dopamină, care se secretă în eminența mediană, unde are rol de factor inhibitor de prolactină. Această funcție este reglată pe căi aferente la hipotalamus prin neuromediatori.

În afară de NSO și NPV, care sînt clar conturați, care conțin și neuroni parvocelulari, ceilalți sînt formațiuni mai puțin compacte și distincte, fapt ce explică și o anumită ezitare în descrierea unora dintre ei.

În hipotalamus se secretă factorii (hormonii) hipotalamici, aspect ce a fost prezentat în capitolul consacrat glandelor cu secreție internă. El este astfel un *integrator* neuro-endocrin (Vezi „Glandele cu secreție internă").

Participarea hipotalamusului la reacțiile emoționale. Hipotalamusul formează împreună cu sistemul limbic, paleocortexul și neocortexul un sistem funcțional care determină stările și reacțiile emoționale. Acest rol rezultă din modificările afective care sînt produse prin diferite secționări, extirpări și prin excitări. Prin extirparea emisferelor cerebrale se produc stări de furie sau de teamă deoarece se elimină influențe inhibitoare exercitate asupra hipotalamusului. Se realizează astfel falsa turbare (pseudoturbarea), caracterizată la pisică prin fenomene de excitație : agresivitate, piloerecție, scoaterea ghearelor, midriază, tahicardie, creșterea tensiunii arteriale, hiperglicemie, deci răspunsuri simpatice (Cannon și Britton) ce se întîlnesc și în reacția de alarmă descrisă de Cannon ce apar tot la pisică în prezența cîinelui. Răspunsuri asemănătoare de agresiune dar și de teamă apar și la alte specii în urma unei amenințări. Organismul este pregătit astfel pentru fugă, luptă sau zbor.

Din extirpări parțiale ale cortexului cerebral rezultă că aceste reacții afective de agresivitate apar după eliberarea hipotalamusului de influențe ponderatoare din paleocortex (alocortex), deci din cortexul limbic și nu din neocortex. Reacții asemănătoare pot fi produse și prin stimulare hipotalamică.

Starea de furie sau de teamă pot fi obținute prin stimularea unor zone din amigdală, ce face parte din sistemul limbic, sau a unora din hipotalamusul lateral.

Furia astfel produsă a fost denumită falsă furie (sau turbare), cu intenție de a sublinia lipsa unei participări subiective în această situație creată experimental. Totuși argumente de ordin obiectiv ca, de exemplu, faptul că animalul evită sau reacționează agresiv prin apropiere de locul în care se efectuează stimularea, demonstrează participarea unei componente emoționale.

Prin teoria expresiilor **emoționale (James, Lange și Sergie) s-a considerat că starea subiectivă de neliniște emotivă reflectă modificările vegetative ale organismului. În realitate emoția are o componentă subiectivă și un ecou vegetativ secundar. Emoția, cu componenta ei subiectivă și vegetativă, apare ca o expresie a interconexiunilor cortico-hipotalamice.**

Extirparea exclusiv a neocortexului produce placiditate în loc de agresivitate, de exemplu, ca în decorticarea prin anoxie.

Stările emoționale însoțite de reacții agresive în condiții fiziologice normale survin la subiecți cu cortexul nealterat. Ele sînt caracterizate printr-o reacție vegetativă asemănătoare celei experimentale amintite, temperate însă de prezența cortexului limbic. Un mecanism asemănător produce și starea de placiditate (impasibilitate, indiferență, placid=calm, liniștit, potolit, blajin) care a fost însă mai puțin studiată la om.

Pe baza acestor mecanisme s-au explicat stările de furie la om, ce pot fi mai ușor observate decît cele de placiditate. Au fost și propuse unele soluții chirurgicale, ca lobectomia frontală. S-au explicat pe această bază unele modificări de temperament ce survin după intervenția pe hipofiză sau prin boli ce afectează sistemul nervos.

Motivația

Existența individului și a speciei este asigurată de instincte. Instinctul este un complex de reflexe și reacții comportamentale orientate într-un anumit sens biologic. Există instincte de conservare a speciei și individului. Instinctul sexual, ca și cel matern, este un instinct ce asigură perpetuarea speciei. Existența individului este asigurată de instinctele alimentar, de orientare, de libertate, de apărare ș.a. formate din acte complexe ce asigură existența individuală. La om aceste reacții comportamentale au un caracter special, în funcție de dezvoltarea mult mai mare a cortexului cerebral și a funcțiilor lui mai diversificate.

Fiziologia modernă preferă folosirea în loc de instinct a termenului de motivație, ce are și un conținut diferit, cîștigat prin progresul realizat în cunoașterea mecanismelor pe care se fundamentează, prin conștientizarea lui. La om procesele corticale modifică și modelează motivația, prin reflexe condiționate și prin alte procese, în conformitate cu experiența individuală și cea acumulată prin convietuirea socială. Conștiința, simțul moral și social sînt funcții integrative superioare proprii pentru om, care au izvorît din experiența relațiilor între indivizi și care modulează permanent motivațiile. Aceste funcții superioare sînt îndeplinite de zone corticale specializate, astfel cum s-a putut preciza ocazional, prin leziuni accidentale sau prin intervenții chirurgicale. În acest sens o atenție deosebită se acordă zonei orbito-frontale, afectarea căreia produce modificări de comportament moral ca și a capacității de abstractizare și planificare. Funcția zonei orbito-frontale este completată și cu o reprezentare vegetativă, pentru că prin stimularea unor anumite zone se obțin reacții digestive, cardio-vasculare, respiratorii, ceea ce demonstrează rolul ei de etaj superior de integrare psiho-vegetativă, ca și participarea sistemului vegetativ la reacțiile emoționale.

Motivația începe cu cognația sau informarea prin semnale exogene sau endogene, reflexe sau umorale. În ultimul sens acționează, de exemplu, statusul umoral al organismului ce determină senzația de foame sau sațietate și care determină pînă la urmă comportamentul alimentar. În acest proces are loc următoarea succesiune de evenimente : senzația, cognația (conștientizarea ei), decizia comportamentală, acțiunea ce duce la satisfacție sau la evitarea unui pericol.

În procesul de recepționare a informației (sub formă de senzație) și de organizare a răspunsului, un rol important îl dețin sistemul limbic și hipotalamusul.

Înregistrarea stimulilor ce determină motivația produce o stare emoțională ca și răspunsuri somatomotorii și vegetative. Motivația conține astfel un element afectivo-emoțional, care este componenta ei dinamică. Ea a fost explicată prin experiențe pe animale cu electrozi implantați în diferite zone ale creierului și puși în posibilitatea de a se autoexcita prin atingerea unei pîrghii de contact. Autoexcitarea unor zone produce o senzație plăcută de recompensă și altora una neplăcută, de pedeapsă și consecutiv de evitare. Animalul (șobolan, maimuță) repetă autoexcitarea dacă aceasta produce plăcere și o evită dacă produce neplăcere. Aceste stări pot fi obiectivizate după numărul de contacte stabilite în mod spontan. Autostimulările sînt frecvente dacă electrodul este plasat într-un centru care produce plăcere și sînt evitate

dacă produc neplăcere. Impulsul emoțional obținut pe această cale este puternic. Impetuozitatea răspunsurilor pozitive de satisfacție generate pe această cale poate fi demonstrată prin frecvențe de mii de contacte stabilite pe oră pentru excitarea zonelor de „recompensă". Zonele ce produc o astfel de reacție de satisfacție sau răsplată sînt situate într-o arie întinsă de la nucleii amigdaloizi prin hipotalamus în tegmentul mezencefalic. Cei mai importanți centri de satisfacție sînt situați în tegment, hipotalamusul posterior și în nucleii septali. Contactele ce stimulează puncte din porțiunea laterală a hipotalamusului posterior și mezencefalul dorsal sînt evitate. Acestea sînt mai rare decît cele ce produc reacții de recompensă. Stimularea de către experimentator a centrilor de pedeapsă produce epuizarea și chiar moartea animalelor. Există raportate cazuri în care au fost implantați și la om electrozi în scop terapeutic. Autostimularea poate produce și în acest caz o senzație de relaxare, de confort psihic, greu de definit clar, ca și bucurie sau extaz sau, contrar, teamă, teroare, sau anxietate.

FORMAȚIUNEA RETICULATĂ

Formațiunea reticulată (FR) este alcătuită dintr-un conglomerat masiv de neuroni situați în cea mai mare parte în trunchiul cerebral, extinzîndu-se și în regiunea periependimară din măduvă, iar rostral în subtalamus, talamus și hipotalamus, nucleul amigdalian și, probabil, nucleii bazali.

Caracteristici funcționale. Particularitățile transmiterii impulsurilor prin masa substanței reticulate sînt determinate de conexiunile lor multisinaptice. Datorită transmiterii multineuronale și multisinaptice, impulsurile sînt propagate încet. Tot datorită acestei transmiteri multisinaptice, sistemul reticulat este mai sensibil la anestezice. El are și un rol general mai aparte, fiind conectat aferent cu întregul sistem senzorial al organismului. Primește astfel aferențe de la analizatorii intero-, proprio- și exteroceptivi. Trimite impulsuri care reglează activitatea motorie și receptivitatea periferică.

În substanța reticulată se află centri ai diferitelor funcții viscerale (respirație, vasomotricitate, salivație, vomă, deglutiție ș.a.), formați din grupări neuronale.

Sistemul reticulat activator ascendent. O parte a substanței reticulate din trunchiul cerebral și talamus transmite spre scoarța emisferelor cerebrale impulsuri generate de excitarea întregului sistem senzorial somatic, vegetativ, auditiv, vizual, olfactiv și gustativ, de la care primește aferențe colaterale (fig. 9.53). Astfel, alături de cel specific se realizează un al doilea sistem de proiecție corticală, sistemul reticulat activator ascendent (Magoun). Prin căile specifice, impulsurile de la receptorii periferici sînt proiectate localizat în zone specializate ale scoarței cerebrale (aria somestezică, optică, acustică), iar prin calea reticulată ascendentă nespecifică, acestea se proiectează difuz, nelocalizat, activînd simultan întreg cortexul, indiferent de natura stimulului. Astfel, în sistemul reticulat ascendent, stimulii își pierd specificitatea, prin realizarea unei căi finale comune.

Datorită acestor particularități, stimularea periferică a unei căi specifice generează pe scoarța emisferelor cerebrale două impulsuri, unul cu perioadă latentă scurtă, specific, segregațional, localizat, și unul mai tardiv, difuz,

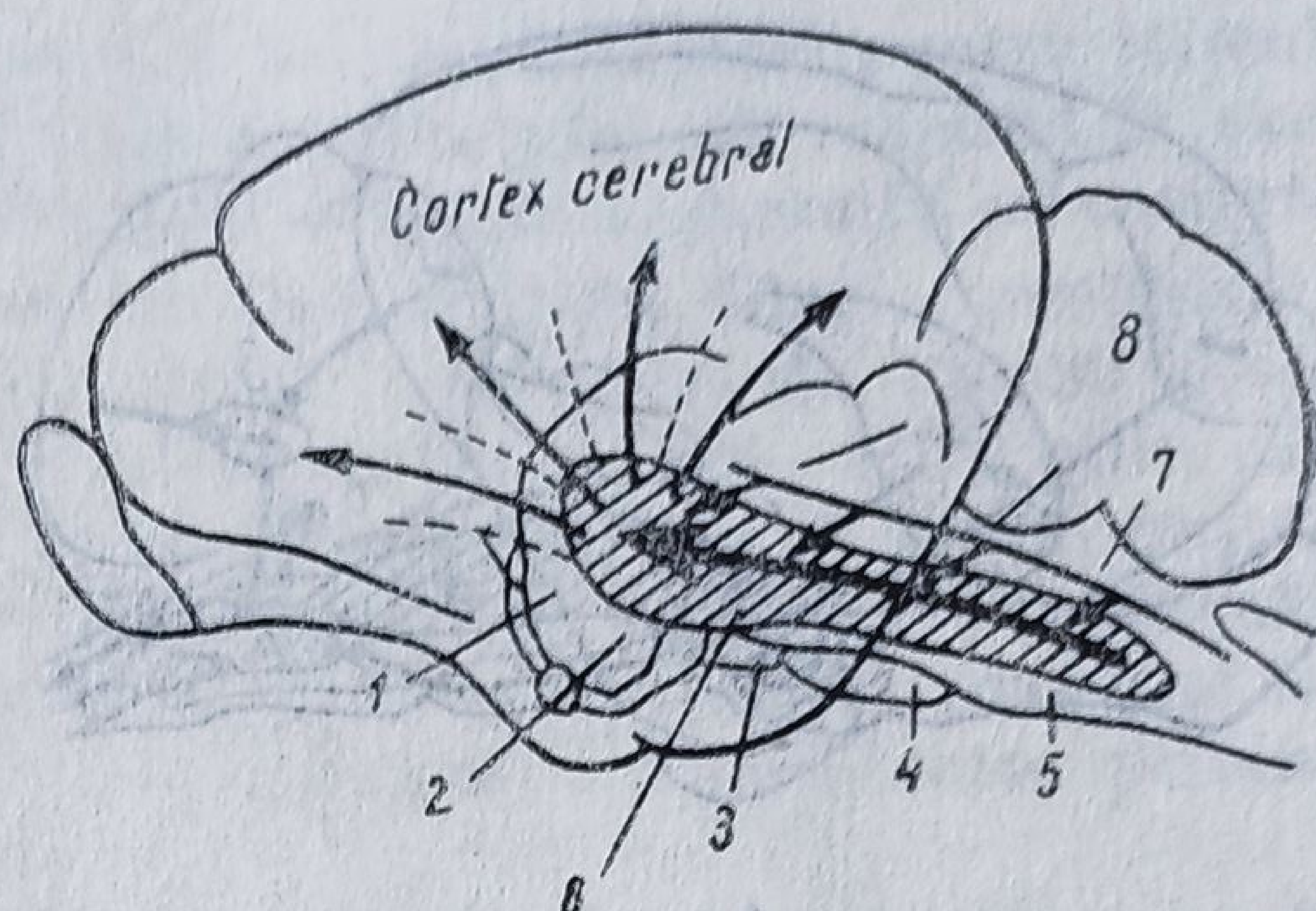


Fig. 9.53 — Formațiunea reticulată: 1 — talamus; 2 — sub- și hipotalamus; 3 — mezencefal; 4 — protuberanța; 5 — bulbul; 6 — sistemul reticular activator ascendent din trunchiul cerebral; 7 — colaterale aferente; 8 — cerebelul.

care interesează zone corticale largi, fără caracter de specificitate. Aceste două răspunsuri pot fi obținute și separat, printr-o întrerupere corespunzătoare a uneia din căile ascendente.

Transmiterea excitației specifice nu este influențată prin repetare, dar cea reticulată multisinaptică poate fi profund afectată.

Stimulii nespecifici transmiși prin calea reticulată ascendentă întrețin și reglează tonusul cortical. Așa cum reiese din experiențe vechi efectuate pe cîini (Pavlov), somnul constă dintr-o stare de inhibiție, iar veghea este produsă de activarea corticală întreținută de impulsurile senzoriale aferente. Animalele deaferentate de impulsurile senzoriale au o tendință crescută la somn.

Acest mecanism este astăzi mai bine înțeles prin acțiunea sistemului activator reticulat ascendent. Stimularea lui cu un curent de frecvență adecvată produce o desincronizare a electrocorticogramei de repaus sau de somn (Magoun și Moruzzi) (1949), caracteristică stării de veghe. Prin desincronizare sau reacție de trezire, fusurile de repaus cortical sînt înlocuite de unde mai frecvente și de joasă amplitudine.

Scoarța emisferelor cerebrale, activată la rîndul ei, întreține tonusul substanței reticulate. Se produce astfel un circuit reverberat de activare care menține starea de veghe. Dimpotrivă întreruperea căii reticulate ascendente generează curenții corticali de sincronizare, caracteristici pentru somn sau repaus. Reacția corticală de trezire se produce apoi fie spontan, prin refacere după odihnă, fie prin stimulare corticală de către un stimul senzorial specific.

Sistemul reticulat activator ascendent este stimulat și pe cale umorală. În acest sens se atribuie un rol aparte unor metaboliți ca excesul de CO_2, H^+ sau mediatorilor vegetativi catecolaminici (adrenalină, noradrenalină, dopamină) și acetilcolinei. Efectul stimulator al unor substanțe farmacologice simpatomimetice a fost explicat prin acest mecanism.

În substanța reticulată din talamus s-au descris și zone care prin stimulare cu frecvențe joase exercită o acțiune ascendentă inhibitoare.

Sistemul reticulat descendent. Sistemul reticulat trimite și impulsuri descendente, care influențează activitatea motoneuronilor medulari în sens facilitator sau inhibitor, intervenind în adaptarea tonusului muscular și a reflexelor de postură, probabil prin fibrele gama-eferente ale motoneuronilor din coarnele anterioare spre fusurile musculare.

Substanța reticulată facilitatoare se află în trunchiul cerebral și hipotalamus, acoperind cu aproximație aceeași arie ca sistemul reticulat activator

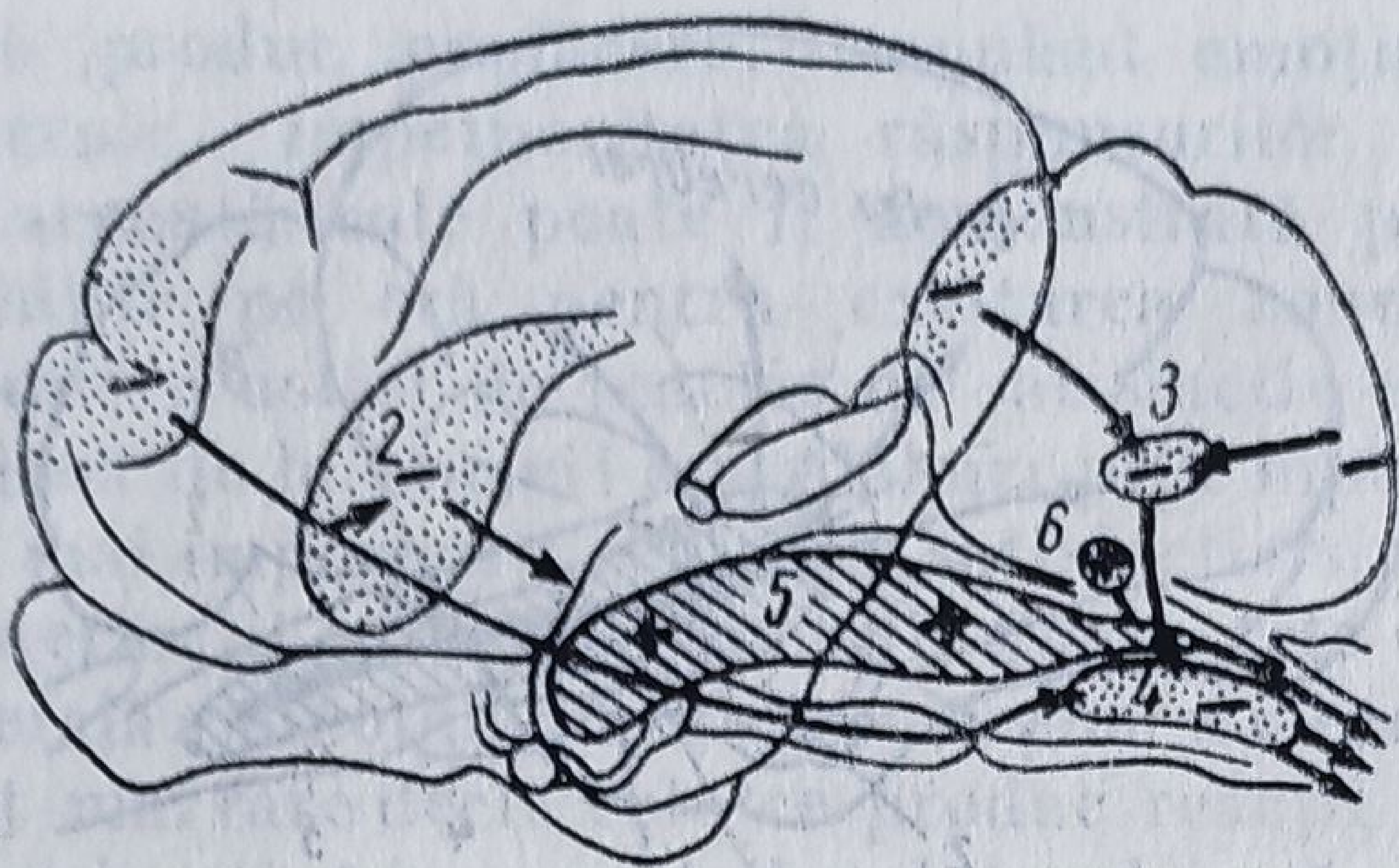


Fig. 9.54 — Sistemul facilitator și supresor al formațiunii reticulate descendente. Căi supresoare : cortico-bulbară (1) ; caudato-spinală (2) ; cerebelo-reticulată (3) și reticulo-spinală (4). Căi facilitatoare : reticulo-spinală (5) și vestibulo-spinală (6).

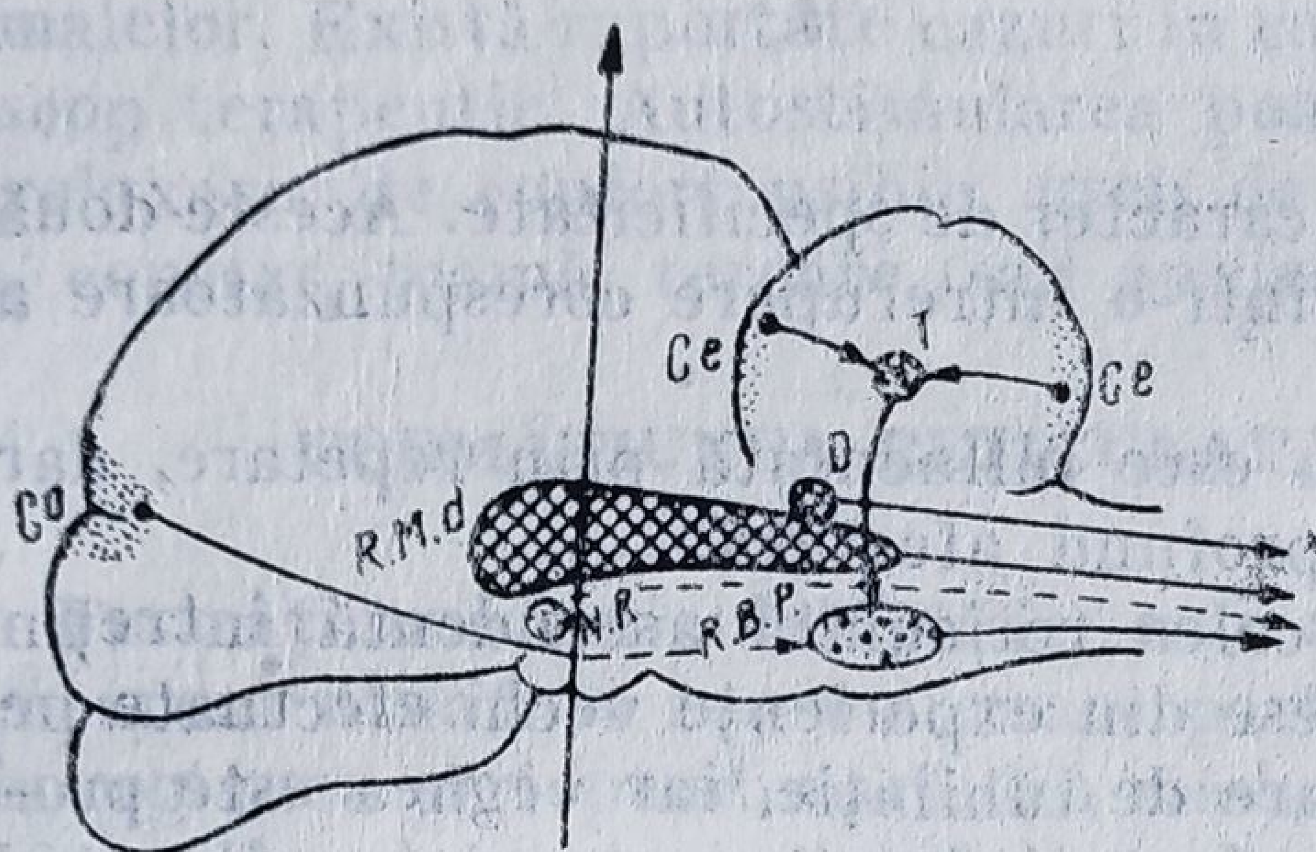


Fig. 9.55 — Secțiune prin trunchiul cerebral, care provoacă rigiditatea. NR — Nucleul roșu ; arii corticale (co) și cerebeloase (ce) (inhibitoare) ; RBP — substanța reticulată bulbo-pontină (inhibitoare) ; RMd — substanța reticulată facilitatoare.



Fig. 9.56 — Rigiditatea prin decerebrare la pisică.

ascendent. Căile de conexiune aferentă ale sistemului facilitator reticulat sînt încă imprecis descrise. Se pare că primește impulsuri talamice de la nucleii liniei mediane și din hipotalamus, ca și din sistemul senzorial.

Substanța reticulată inhibitoare are o localizare bulbo-protuberanțială, fiind mai puțin extinsă (fig. 9.54). Este aferentată de lobul cerebelos anterior, pe calea nucleilor tectali, și de ariile inhibitoare ale cortexului cerebral. Prin stimularea ei se produce o inhibiție a motoneuronilor medulari, estompînd reflexele statotonice generate de stimularea labirintică și proprioceptivă.

O secțiune în trunchiul cerebral, în porțiunea superioară a protuberanței (fig. 9.55), produce rigiditatea prin decerebrare, constînd în contracția musculaturii, care se opune gravitației (fig. 9.56).

DUREREA

Durerea este o senzație* neplăcută, generată de stimuli de natură diferită care depășesc intensitatea normală, fiind un semnal de apărare a organismului. Are din acest punct de vedere o foarte mare importanță. Receptorii

* Senzație (lat. = sensatio) = reflectarea subiectivă a impulsurilor generate de obiecte și fenomene ale lumii materiale printr-o acțiune nemijlocită asupra receptorilor.

durerii sînt terminațiuni nervoase libere. Asemenea receptori pentru stimulii dureroși sînt răspîndiți în toate țesuturile organismului. Ei răspund la excitanți variați calorici, chimici, mecanici, care depășesc o anumită intensitate.

Fibrele care conduc impulsul dureros sînt de două feluri : mielinizate, de tip Aδ, cu diametrul de 2—5 μ, care conduc cu o viteză de 12—30 m/sec, și fibre de tip C, nemielinizate, subțiri, cu diametrul de 0,4—1,2 μ, prin care impulsul se propagă cu 0,5—2 m/sec. Soma neuronilor primari se află în ganglionul spinal sau în omologul lui din nervii cranieni. Tenta afectivă neplăcută, penibilă, protopatică a durerii este imprimată la nivelul talamusului, iar analiza corticală îi conferă caracterul epicritic, deci discriminator privind calitatea și localizarea topografică.

Caracterele și căile aferente ale durerii. Stimulii dureroși produc senzații variate. Durerea a fost tipizată în senzații de înțepătură, de arsură și de durere difuză. Senzația de înțepătură este transmisă prin fibre Aδ, cea de arsură și cea difuză prin fibre C.

Durerea este transmisă la centrii nervoși pe căi diferite. Cea prin fibre Aδ, deci cea cu caracter de înțepătură, este condusă la laminele I și V ale substanței medulare cenușii, unde fac sinapsă cu un al doilea neuron, axonii acestora trec de partea opusă prin comisura anterioară și apoi prin tractul spino-talamic antero-lateral la talamus, la nucleul ventral postero-lateral (VPL) sau median (VPM) (aferențe trigeminale), unde se află soma celui de al treilea neuron, prin care impulsurile sînt transmise spre scoarța senzorială la girusul postcentral, în zone corespunzătoare cu originea periferică. Ele sînt supuse în cortex unei analize epicritice, fiind raportate, topografic, prin contribuția receptorilor tactili.

Prin fibrele C, care conduc senzația de arsură și de durere difuză, impulsurile ajung în substanța cenușie a măduvei și fac sinapsă cu al doilea neuron în laminele II și III (*substanția gelatinosa*) (fig. 9.57). De aici ajung prin comisura anterioară și prin tractul spino-talamic antero-lateral, străbătînd sistemul reticulat activator (SRA) al trunchiului cerebral, căruia îi trimit numeroase

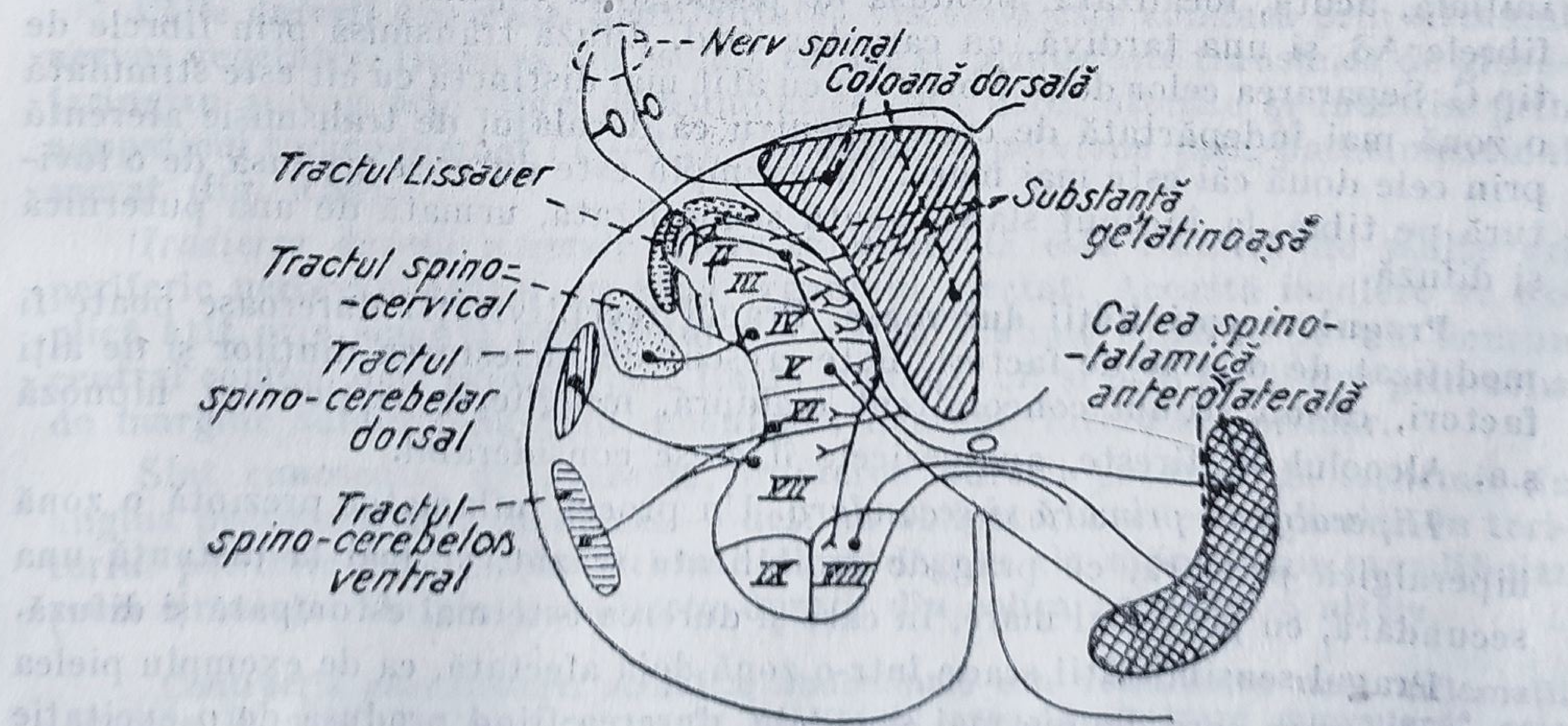


Fig. 9.57 — Căi medulare ascendente.

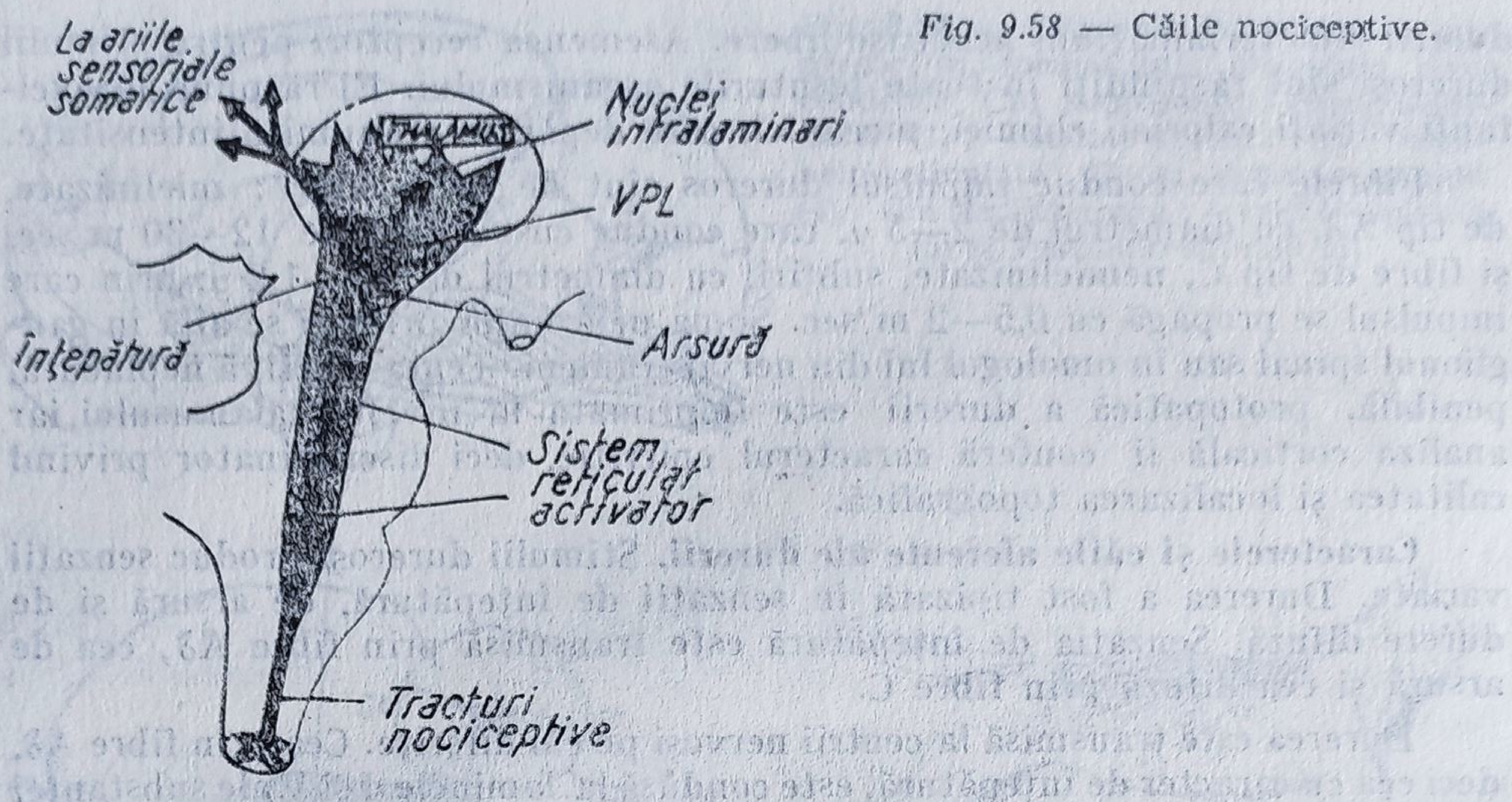


Fig. 9.58 — Căile nociceptive.

colaterale, la nucleii intralaminari din talamus, ce fac parte din SRA. La acest nivel talamic este percepută o durere protopatică, adică vag localizată și cu o tentă neplăcută (fig. 9.58). fiind deja conștientizată, cum rezultă din persistența ei după întreruperea conexiunilor corticale. Percepția corticală a acestor senzații este difuză, slab localizată.

Datorită relațiilor cu SRA aceste impulsuri produc o reacție de trezire corticală. Prin conexiunile talamo-hipotalamo-limbice produc și variate reacții vegetative și afective. Datorită aferențelor la hipotalamus, care este un integrator neuro-endocrin, această durere poate fi urmată de o activare a sistemului endocrin, însoțindu-se de o hipersecreție a hormonilor de stres, de glucocorticoizi în primul rînd dar și de alți hormoni, printre care și de opiate endogene. Are loc și o activare a sistemului simpato-adrenergic.

Fazele durerii. Senzația dureroasă poate fi percepută în două faze, una inițială, acută, localizată, produsă de propagarea rapidă a impulsurilor prin fibrele Aδ, și una tardivă, cu caracter surd, difuză transmisă prin fibrele de tip C. Separarea celor două fibre este cu atît mai distinctă cu cît este stimulată o zonă mai îndepărtată de creier, pentru că decalajul de transmisie aferentă prin cele două căi este mai mare. Un exemplu este durerea produsă de o lovitură pe tibie, la început slabă, acută și localizată, urmată de una puternică și difuză.

Pragul receptivității dureroase. Pragul receptivității dureroase poate fi modificat de o serie de factori. Este crescut de încleștarea dinților și de alți factori, ca un stimul concomitent (căldură, mîngîiere, fricționare), hipnoză ș.a. Alcoolul și, firește, analgezicele îl cresc considerabil.

Hiperalgezia primară și secundară. Un proces inflamator prezintă o zonă hiperalgică primară, cu prag de senibilitate scăzut, și mai la distanță una secundară, cu prag mai mare, în care și durerea este mai estompată și difuză.

Pragul sensibilității scade într-o zonă deja afectată, ca de exemplu pielea arsă de soare care devine mai sensibilă, durerea fiind produsă de o excitație de o intensitate care normal nu este dureroasă.

Durerea este una din senzațiile cele mai persistente. Nu prezintă adaptare, ci dimpotrivă, prin prelungirea stimulului apare o hiperalgezie pe măsura duratei lui.

Durerea viscerală

Viscerele sînt dotate cu o receptivitate variată (prin osmo-, baro-, mecano — sau chemoreceptori), inclusiv dureroasă. Viscerele au puțini receptori de temperatură (de cald și rece) și de presiune. Sensibilitatea dureroasă viscerală are unele caracteristici care o disting de cea cutanată, în opoziție cu care este și definită. Organele interne sînt puțin sensibile la stimuli traumatizanți. De exemplu, intestinul, miocardul, creierul, plămînul sînt insensibile chiar la tăiere sau ardere. Durerea viscerală poate fi produsă de ischemie și de hipoxie consecutivă, de stimuli chimici, de distensia organelor cavitare, de întinderea ligamentelor, de spasme, care acționează tot prin hipoxie. Spasmele agravează chiar hipoxia, datorită necesității crescute de oxigen creată de contracție. Colica intestinală cu caracter fazic este produsă prin ischemia ce însoțește contracțiile. Acest mecanism al durerii intervine și în crampele musculare. Durerea viscerală este condusă prin fibrele C și doar din unele zone prin fibrele Aδ. Durerea viscerală condusă de fibre C este în general difuză și puternică.

Datorită hipoxiei în țesuturi apar substanțe care stimulează terminațiile nervoase libere ale fibrelor viscerale de tip C. Au fost incriminate în această calitate bradikinina, substanța P, serotonina, histamina, unele prostaglandine, excesul de K^+, acidul lactic. Ele pot fi produse și în urma unor distrucții tisulare de altă natură.

Aceiași mediatori sînt incriminați și în durerea superficială. Prin distrucție tisulară acționează și stimulii termici. Temperatura devine stimul dureros la 45°, cînd de fapt începe și degradarea tisulară. Este de notat că durerea apare la această temperatură sau la una foarte apropiată, fără variații de la un subiect la altul, ceea ce demonstrează sensibilitatea egală față de durere, spre deosebire de reacțiile psihice, care variază individual, capacitatea de a suporta durerea și felul de a răspunde la ea fiind, cum s-a amintit, diferită.

Căile durerii viscerale. Sensibilitatea viscerală este condusă prin sistemul nervos vegetativ. Durerea din esofag, trahee și faringe este transmisă de glosofaringian și vag prin fibre parasimpatice, din cord, stomac și intestin prin simpaticul toraco-lombar (T_1—L_2), din organele pelviene prin parasimpaticul sacrat (fig. 9.59).

Iradierea durerii viscerale. Durerea viscerală este referită de multe ori periferic necorespunzător cu zona organului afectat. Această iradiere se explică atît prin sinapsa impulsului visceral și a unuia somatic pe un neuron central comun, deci printr-o cale finală comună, cît și prin facilitare prin zona de margine subliminală care înconjoară neuronii interesați primar.

Sînt cunoscute, de exemplu, iradierea durerii produsă de ischemie în angina pectorală, care de obicei — deși nu obligatoriu — este referită în teritoriul periferic cubital (în ultimele două degete ale mîinii) sau mandibular (vezi circulația sîngelui), iradierea durerii din colica hepatică și altele.

Contracția musculaturii somatice abdominale din vecinătatea unei inflamații închide la nivel medular o reacție parietală ; această „apărare musculară" este rezultatul unui reflex viscero-somatic.

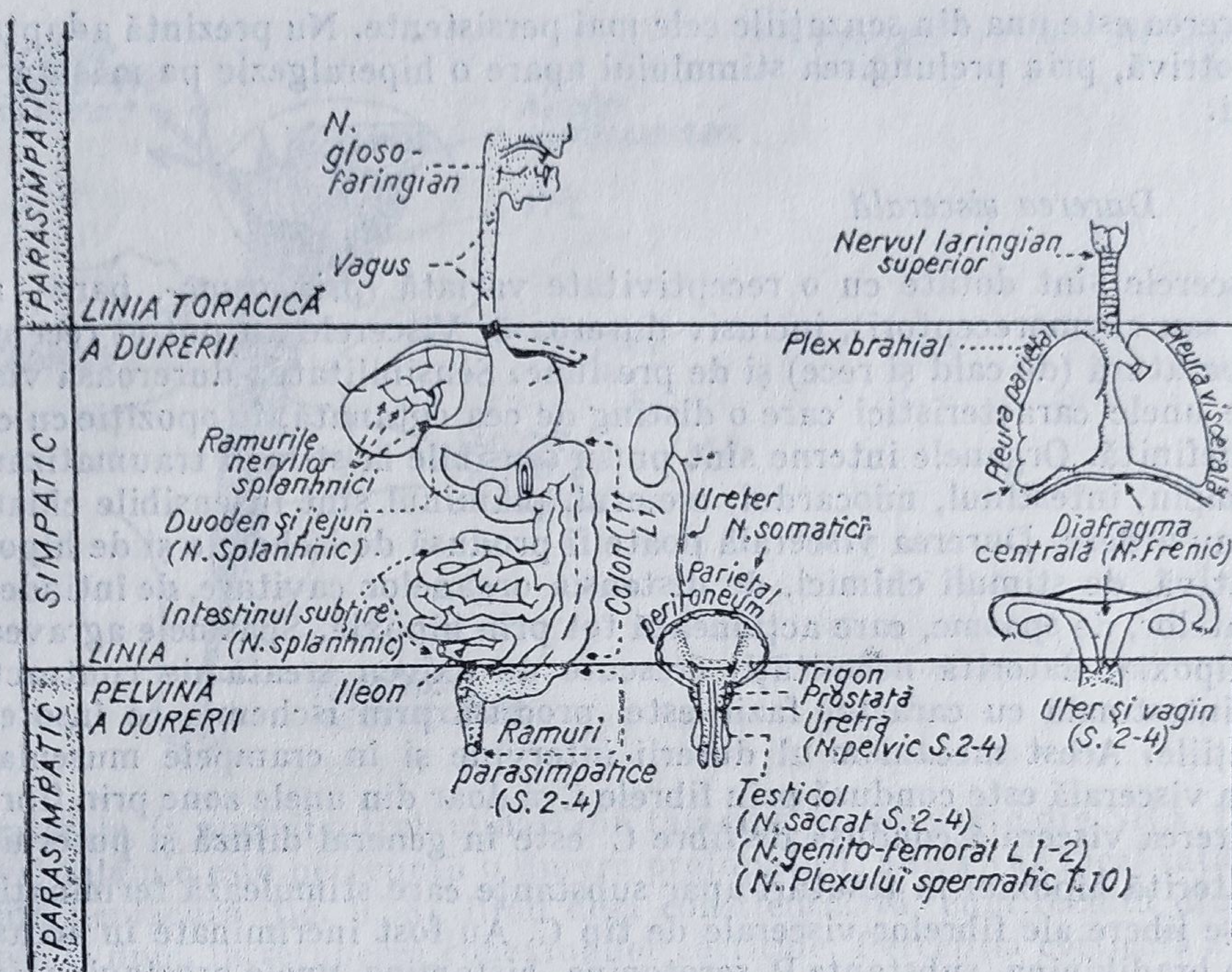


Fig. 9.59 — Raportarea durerii viscerale (Ganong).

Există şi o durere viscerală cu caracter de înţepătură, condusă prin fibre Aδ, mai bine localizată, produsă de stimuli cu origine în foiţele parietale ale pleurei, pericardului sau peritoneului. Acestea sînt inervate de nervi spinali şi excitaţia dureroasă este condusă prin fibrele Aδ. Durerea viscerală este condusă prin fibrele C prin nervi vegetativi.

Controlul durerii. Durerea poate fi temperată prin mediaţia opiatelor endogene (bet-endorfina, met- şi leuenkefalina). (Vezi „Glandele cu secreţie internă"). Acestea sînt secretate de axoni ai unor neuroni de origine diferită care se termină pe căi strategice ale aferenţelor durerii, ca în substanţa gelatinoasă (Rolando), în nuclei ai rafeului median, în nucleii reticulaţi talamici. Pe această cale se poate explica rezistenţa la durere produsă prin hipnoză sau efectele analgezice obţinute prin acupunctură. Pe aceiaşi receptori acţionează şi morfina. De altfel pe baza acţiunii analgezice asemănătoare cu morfina aceste substanţe au şi fost denumite opiate endogene.

SISTEMUL NERVOS VEGETATIV PERIFERIC

Viscerele sînt inervate de sistemul nervos vegetativ, reglator al activităţii „vegetative" inconştiente, al organelor interne, în opoziţie cu activitatea conştientă de reglare prin inervaţia „somatică".

În acest capitol vom descrie succint, mai mult în interesul unei sistematizări, inervaţia vegetativă periferică eferentă. În alte capitole este descris

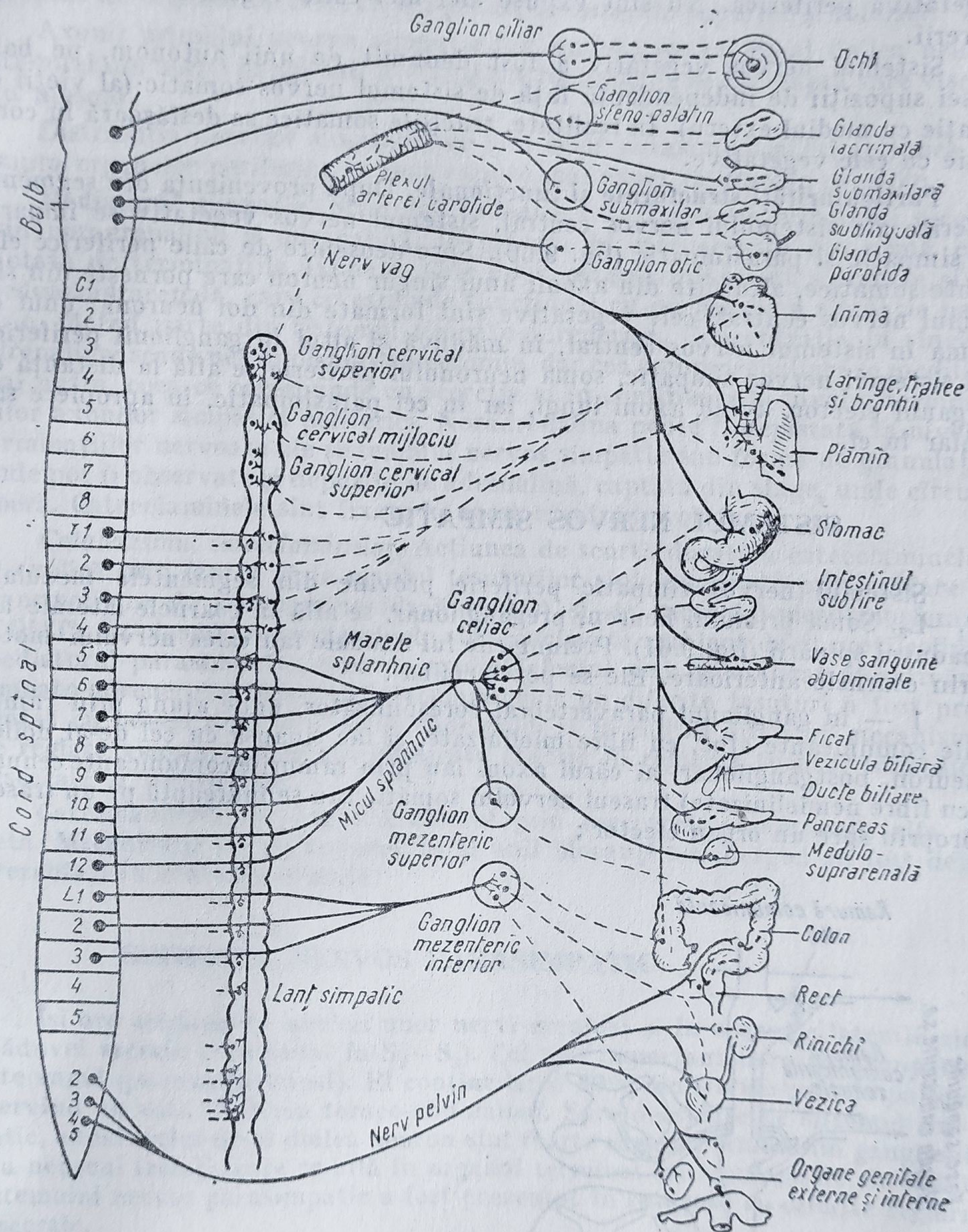


Fig. 9.60 — Sistemul nervos vegetativ periferic (Ganong).

rolul integrator al hipotalamusului, sistemului limbic şi al scoarţei emisferelor cerebrale în integrarea reacţiilor vegetative, ce au conexiuni descendente către neuronii spinali din coarnele laterale ale măduvei, din care porneşte inervaţia vegetativă periferică. Nu sînt expuse aici nici căile vegetative aferente ale durerii.

Sistemul nervos vegetativ a fost denumit de unii autonom, pe baza falsei supoziţii de independenţă faţă de sistemul nervos somatic (al vieţii de relaţie cu mediul extern). În realitate, reacţiile somatice se desfăşoară în corelaţie cu cele vegetative.

Particularităţi structurale şi funcţionale. După provenienţa din segmente diferite ale sistemului nervos central, sistemul nervos vegetativ se împarte în simpatic şi parasimpatic (fig. 9.60). Spre deosebire de căile periferice eferente somatice, alcătuite din axonii unui singur neuron care porneşte din sistemul nervos central, cele vegetative sînt formate din doi neuroni : unul cu soma în sistemul nervos central, în măduvă şi altul în ganglionii periferici. În sistemul nervos simpatic, soma neuronului periferic se află la distanţă de organul efector, avînd axoni lungi, iar în cel parasimpatic, în apropiere sau chiar în el.

SISTEMUL NERVOS SIMPATIC

Sistemul nervos simpatic periferic provine din segmentele medulare T_1—L_3. Soma primului neuron, preganglionar, se află în coarnele laterale ale măduvei spinării (fig. 9.61). Prelungirile lui axonale iau calea nervului motor prin coarnele anterioare. Ele se pot termina :

1 — în ganglionul paravertebral corespunzător, unde ajung prin ramurile comunicante albe, cu fibre mielinizate, şi fac sinapsă cu cel de-al doilea neuron, postganglionar, ai cărui axoni iau prin ramurile comunicante cenuşii (cu fibre nemielinizate) traseul nervului somatic sau se îndreaptă pe un traseu propriu spre un organ efector ;

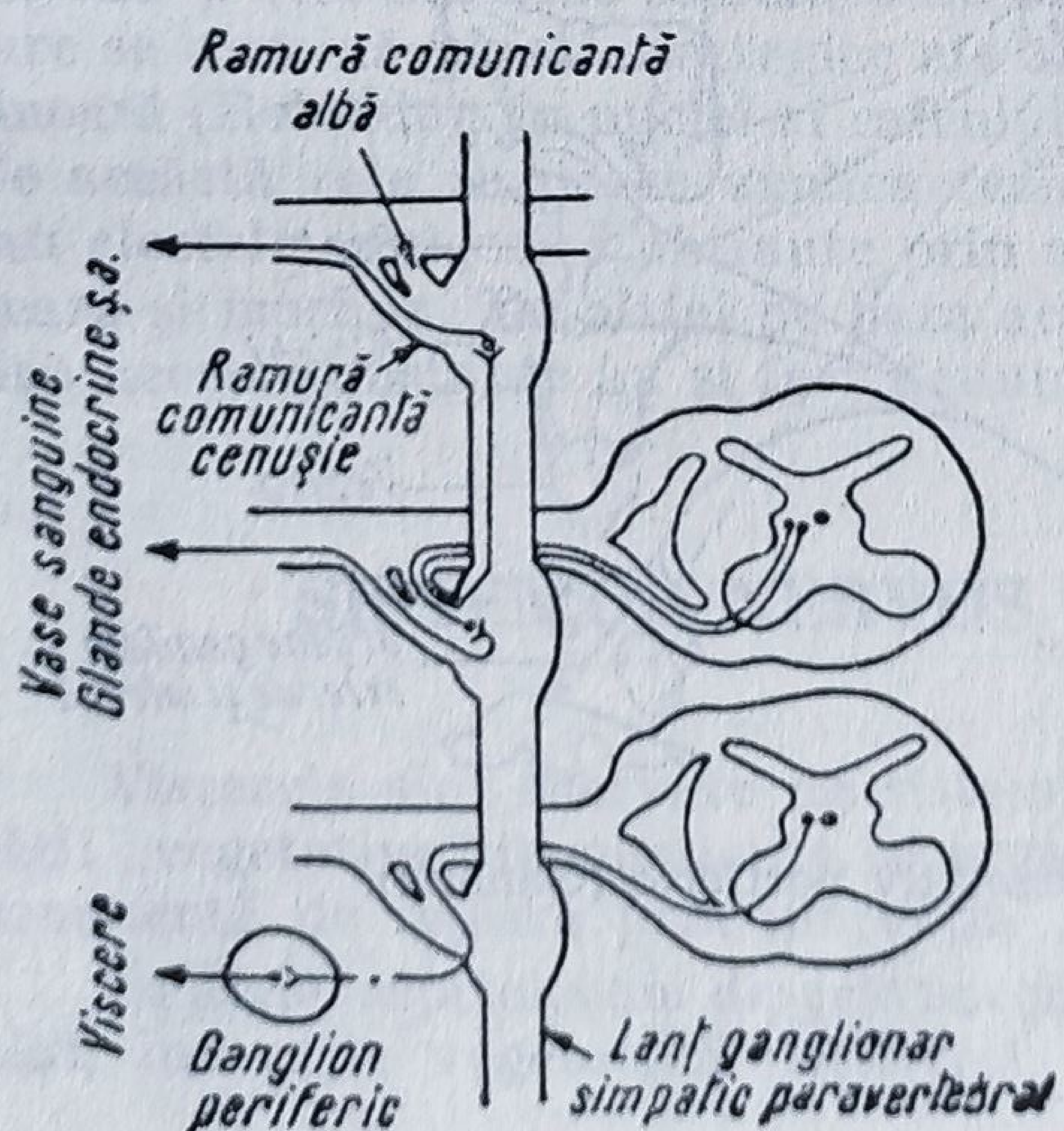


Fig. 9.61 — Emergenţa fibrelor simpatice.

rolul integrator al hipotalamusului, sistemului limbic și al scoarței emisferelor cerebrale în integrarea reacțiilor vegetative, ce au conexiuni descendente către neuronii spinali din coarnele laterale ale măduvei, din care pornește inervația vegetativă periferică. Nu sînt expuse aici nici căile vegetative aferente ale durerii.

Sistemul nervos vegetativ a fost denumit de unii autonom, pe baza falsei supoziții de independență față de sistemul nervos somatic (al vieții de relație cu mediul extern). În realitate, reacțiile somatice se desfășoară în corelație cu cele vegetative.

Particularități structurale și funcționale. După proveniența din segmente diferite ale sistemului nervos central, sistemul nervos vegetativ se împarte în simpatic și parasimpatic (fig. 9.60). Spre deosebire de căile periferice eferente somatice, alcătuite din axonii unui singur neuron care pornește din sistemul nervos central, cele vegetative sînt formate din doi neuroni : unul cu soma în sistemul nervos central, în măduvă și altul în ganglionii periferici. În sistemul nervos simpatic, soma neuronului periferic se află la distanță de organul efector, avînd axoni lungi, iar în cel parasimpatic, în apropiere sau chiar în el.

SISTEMUL NERVOS SIMPATIC

Sistemul nervos simpatic periferic provine din segmentele medulare T_1—L_3. Soma primului neuron, preganglionar, se află în coarnele laterale ale măduvei spinării (fig. 9.61). Prelungirile lui axonale iau calea nervului motor prin coarnele anterioare. Ele se pot termina :

1 — în ganglionul paravertebral corespunzător, unde ajung prin ramurile comunicante albe, cu fibre mielinizate, și fac sinapsă cu cel de-al doilea neuron, postganglionar, ai cărui axoni iau prin ramurile comunicante cenușii (cu fibre nemielinizate) traseul nervului somatic sau se îndreaptă pe un traseu propriu spre un organ efector ;

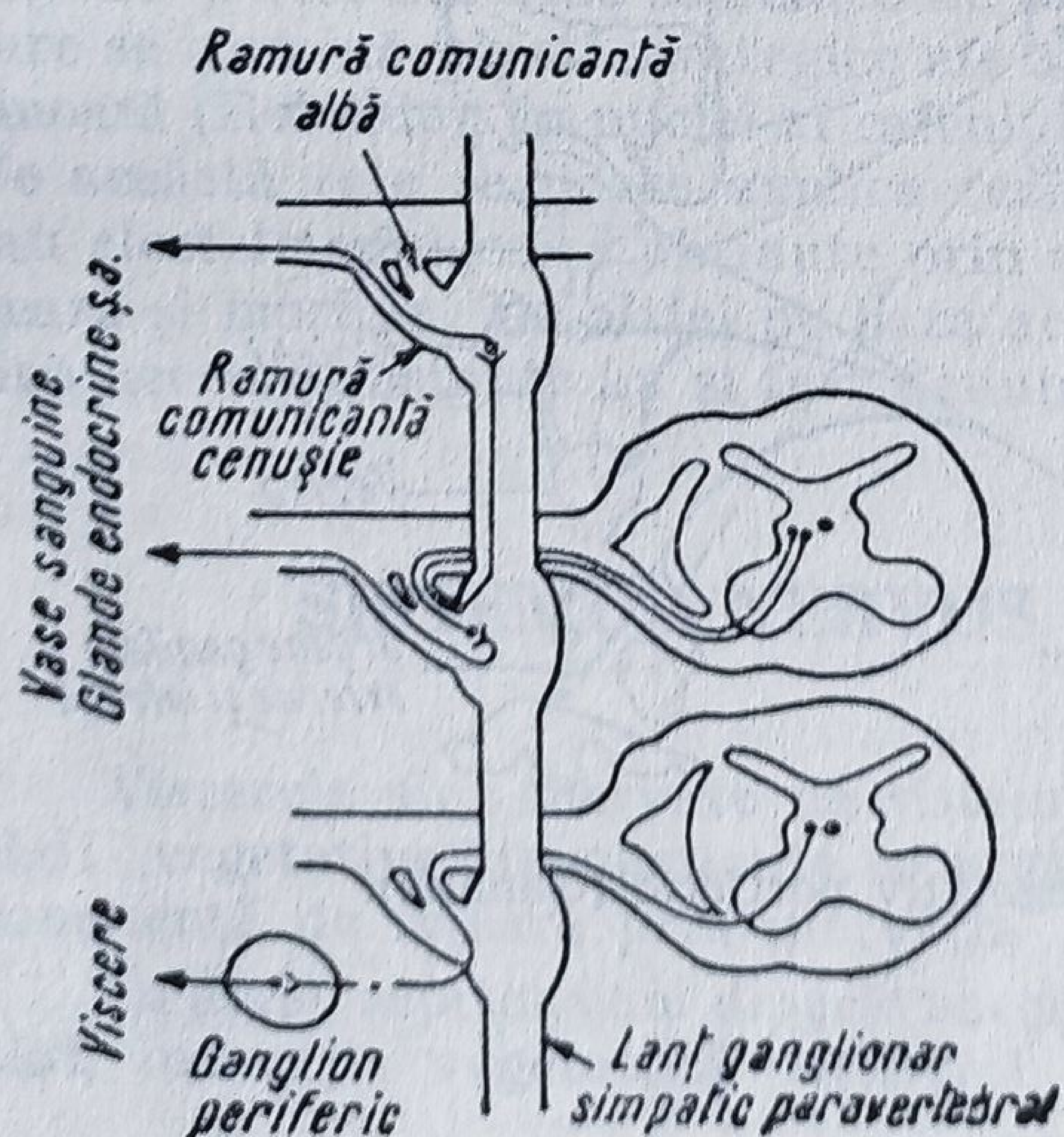


Fig. 9.61 — Emergența fibrelor simpatice.

2 — într-un ganglion paravertebral superior sau inferior după ce au străbătut ganglionul din dreptul emergenței;

3 — într-un ganglion situat mai departe de lanțul paravertebral, mai apropiat de organul efector, ca cei celiac, mezenteric superior și inferior.

Axonii primului neuron simpatic fac sinapsă cu cel de-al doilea neuron într-unul din acești ganglioni. Prelungirile lui axonale se îndreaptă spre viscere sau mușchi.

Distribuția nervilor simpatici, ca și a celor parasimpatici, și acțiunea lor asupra organelor periferice au fost expuse mai exact în diverse capitole.

Mediatorul simpatic. Stimulul simpatic este transmis organului efector prin noradrenalină și adrenalină, în măsura în care aceasta din urmă este captată de terminațiile axonale. Cele două catecolamine sînt secretate și de medulosuprarenală, care corespunde funcțional cu un ganglion simpatic periferic, făcînd parte din sistemul simpato-adrenergic. Concentrația în sînge a adrenalinei scade net după adrenalectomie, dar cea a noradrenalinei se modifică mai puțin, ceea ce corespunde cu secreția ei în continuare la nivelul terminațiilor axonilor simpatici periferici. Noradrenalina poate fi depistată la nivelul terminațiilor nervoase ale sistemului nervos simpatic sub formă de granulații, unde pot fi observate și depozite de adrenalină, captată din sînge, unde circulă liberă. Catecolaminele sînt fixate la acest nivel de proteine.

Catabolismul catecolaminelor. Acțiunea de scurtă durată a catecolaminelor se explică prin faptul că la nivelul țesuturilor sînt inactivate prin oxidare și transmetilare de monoaminoxidază (MAO) și de catecol-0-metiltransferază (COMT). În plasmă, catecolaminele sînt inactivate mai lent decît acetilcolina, mediatorul parasimpatic, ceea ce explică efectul mai generalizat al activării simpato-adrenergice. Efectul catecolaminelor pe diferite țesuturi a fost prezentat cu ocazia descrierii meduloadrenalei și în cadrul diferitor mecanisme de reglare viscerală. Ele sînt implicate practic în reglarea tuturor funcțiilor viscerale și metabolice.

Catecolaminele își exercită efectul prin receptori membranali, alfa și beta. Mecanismul lor de acțiune, ca și unii blocanți adrenergici au fost deja prezentați în contexte diferite.

SISTEMUL NERVOS PARASIMPATIC

Își are originea în nucleii unor nervi cranieni și în coarnele laterale ale măduvei sacrate (în special în S_2—S_3). Cel mai important nerv parasimpatic este vagul (pneumogastricul). El conține circa 80% din fibrele parasimpatice, inervînd un vast teritoriu toraco-abdominal. Spre deosebire de sistemul simpatic, axonii celui de-al doilea neuron sînt foarte scurți, pornind din ganglioni sau neuroni izolați, care se află în organul terminal sau aproape de el. Rolul sistemului nervos parasimpatic a fost prezentat în realitate cu diferite reglări viscerale.

Acetilcolina ca mediator parasimpatic. Cele două componente ale sistemului nervos vegetativ diferă anatomic, ca și prin mediatorul chimic care transmite impulsuri organului efector. Mediatorul chimic al celui de-al doilea neuron periferic parasimpatic este acetilcolina (ACh). Ea intervine ca mediator și la nivelul sinapselor din primul și al doilea neuron al căii vegetative, atît

simpatice, cît și parasimpatice, ca mediator al secreției de catecolamine medulo-adrenale ca și cîteodată mediator al unor terminații vegetative care anatomic aparțin sistemului nervos simpatic. Astfel, de exemplu, glandele sudorale sînt inervate anatomic de sistemul nervos simpatic, dar mediatorul lui chimic este ACh.

În afară de terminațiile periferice parasimpatice, ACh este secretată ca neuromediator de diferiți neuroni encefalici ca și la nivelul joncțiunii neuro-musculare.

Metabolismul acetilcolinei și mecanismul de acțiune. Acetilcolina este un ester al colinei, fiind sintetizată din colină și acetilcoenzima A sub influența colinacetilazei. Este depozitată la nivelul butonilor terminali ai fibrelor parasimpatice sub formă inactivă, legată de o proteină. Eliberarea ei sub formă activă la nivel tisular modifică permeabilitatea membranei față de ioni. Efectul stimulării colinergice este de scurtă durată datorită hidrolizării rapide de către acetilcolinesterază, prezentă în cantități mai mari în jurul terminațiilor nervoase colinergice.

Desfacerea rapidă a acetilcolinei ca și faptul că efectul parasimpatic este mai localizat decît cel simpatic conferă sistemului colinergic un rol de reglare locală. Efectele sînt limitate și diferențiate chiar în cadrul aceluiași nerv, cum se întîmplă cu acțiunea diferită a vagului asupra funcțiilor digestive, a aparatului cardio-vascular.

Acțiunea acetilcolinei este potențată de ezerină, neostigmină și fizostigmină care inactivează colinesteraza. Atropina sau scopolamina blochează acțiunea ACh. Există receptori colinergici nicotinici, ca cei blocați de nicotină în cantități mari (în concentrații mici îi stimulează) și muscarinici, blocați de muscarină. Cei nicotinici se află în deutoneuronii vegetativi periferici. Pot fi blocați și de substanțe ca hexametoniu (C_6) care este un blocant ganglionar periferic. Atropina sau scopolamina blochează receptorii muscarinici.

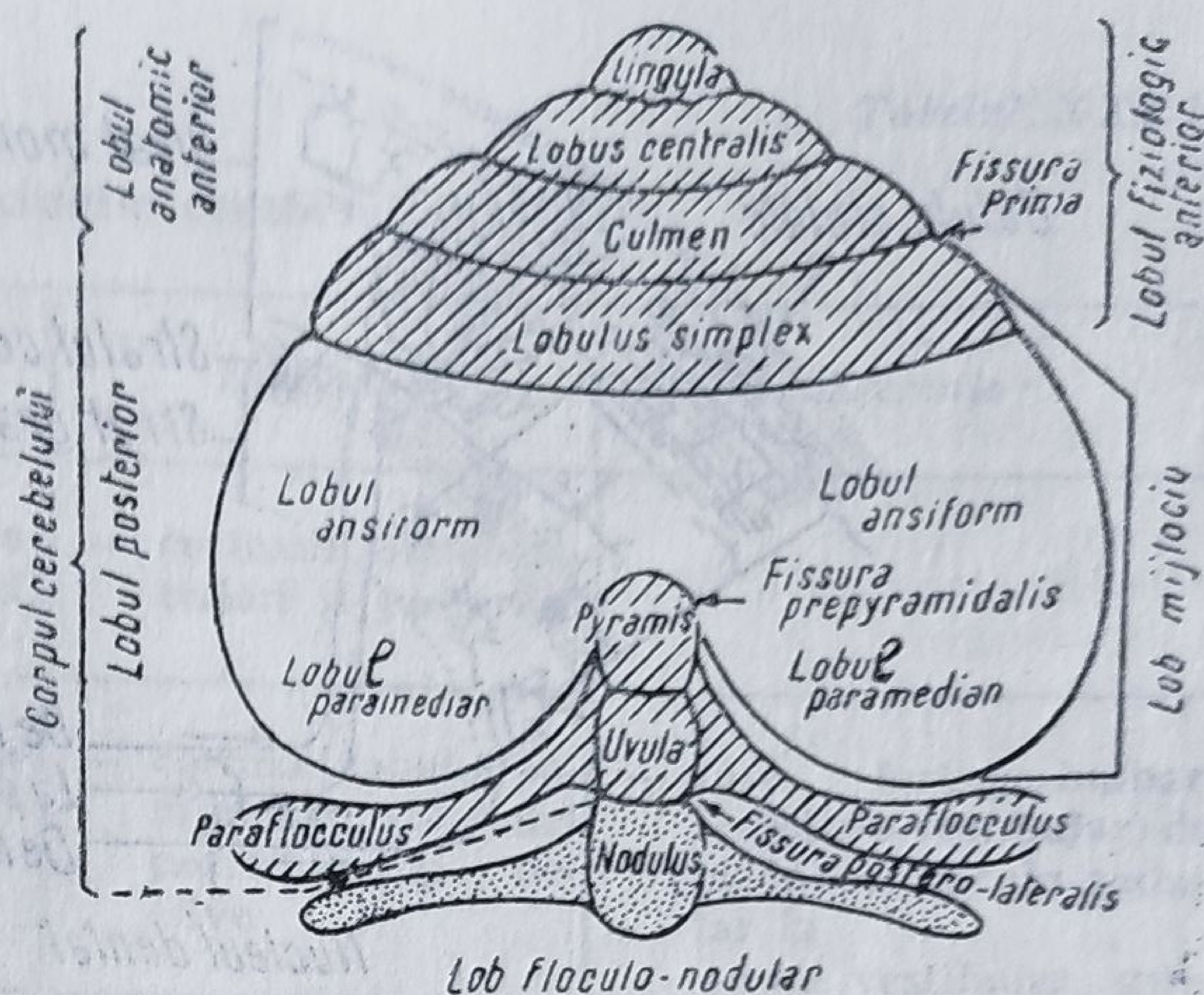
CEREBELUL

Cerebelul este o stație secundară de releu în calea impulsurilor care informează aria motorie corticală asupra tonusului și poziției membrelor, controlînd astfel activitatea motorie. El este continuu informat și informează aria motorie corticală asupra tonusului și poziției membrelor, execuției mișcărilor voluntare inițiate de cortexul cerebral motor. Prin conexiunile sale cu nucleii vestibulari din bulb intervine și în realizarea echilibrului static și dinamic.

Pentru a-i înțelege mai bine funcțiile este necesară descrierea cîtorva aspecte anatomo-funcționale mai importante.

Structură. Cerebelul este format din lobul nodulo-flocular (*nodulus* și *flocculus*) dezvoltat din regiunile nucleilor vestibulari bulbari, cu care păstrează stricte conexiuni aferente și eferente, intervenind în menținerea echilibrului, și din corpul cerebelului, despărțit de primul prin fisura postero-laterală. Ultimul se împarte, prin fisura dintre culmen și declive, într-un lob anterior și unul, mai mare, posterior. Lobul anterior este reprezentat de formațiuni

Fig. 9.62 — Componentele cerebelului.



mediane (lingula, lobulus centralis și culmen), iar cel posterior, din declive tuber, pyramis și uvula, situate median (ultimele trei fiind formațiuni ale feței inferioare a vermisului), din emisferele cerebeloase și paraflocculus, situate lateral (fig. 9.62).

Unele formațiuni sînt filogenetic mai vechi, alcătuind paleocerebelul (lobul floculo-nodular, anterior, ca și declive, pyramis, uvula și paraflocculus), și altele mai noi, formînd neocerebelul (emisferele cerebeloase). Emisferele cerebeloase s-au dezvoltat paralel cu scoarța emisferelor cerebrale, cu care sînt integrate funcțional, inserîndu-se colateral în impulsurile aferente proprioceptive și eferente motorii.

Pe o secțiune sagitală, substanța albă este segmentată de cortexul care se invaginează, ceea ce îi conferă un aspect desemnat ca *arbor vitae* (fig. 9.63).

Cortexul este alcătuit dintr-un strat extern, molecular, intermediar, al celulelor Purkinje, mari, ce trimit fibre care fac conexiuni cu nucleii cerebe-

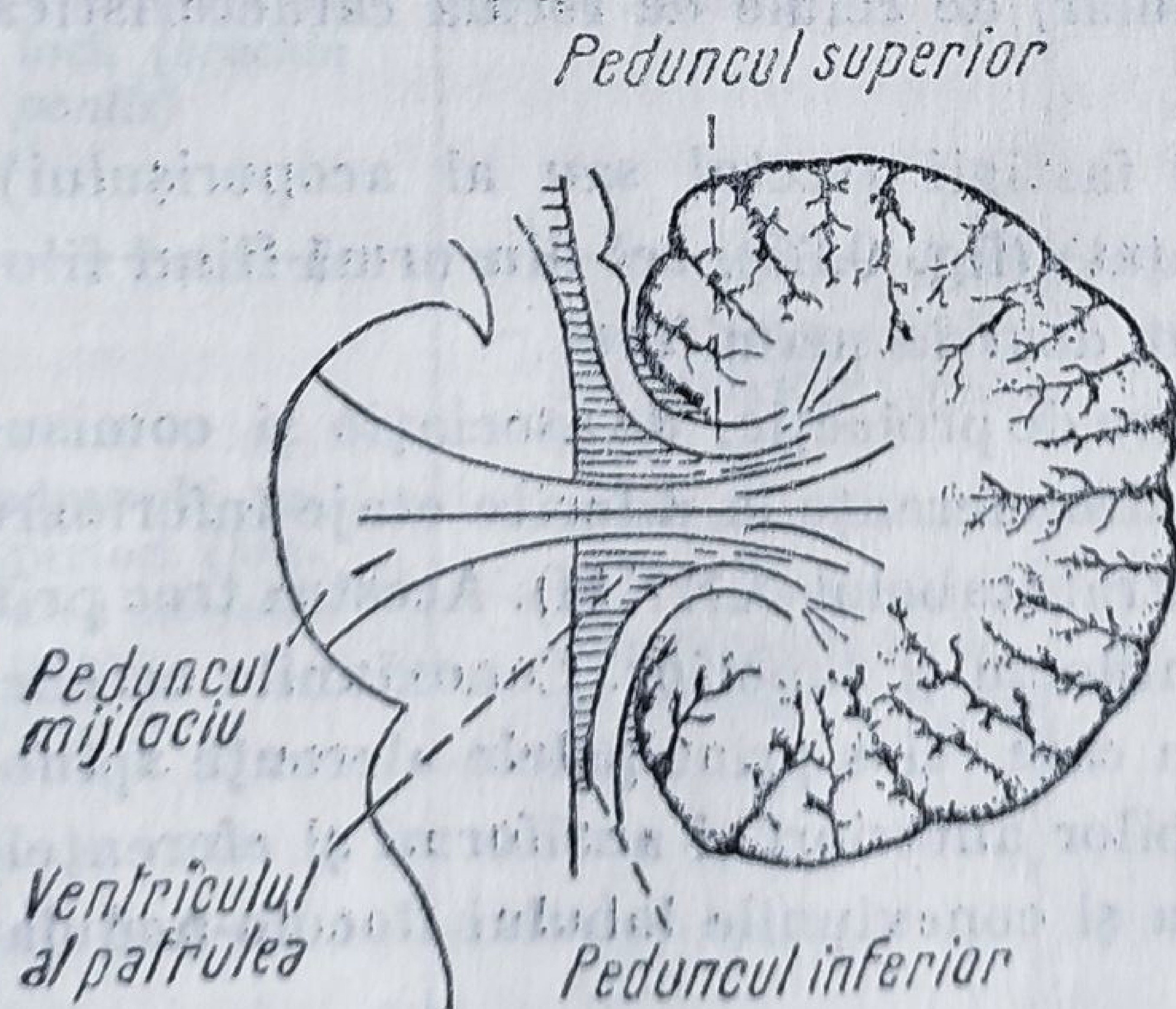


Fig. 9.63 — *Arbor vitae* și pedunculii cerebeloși.

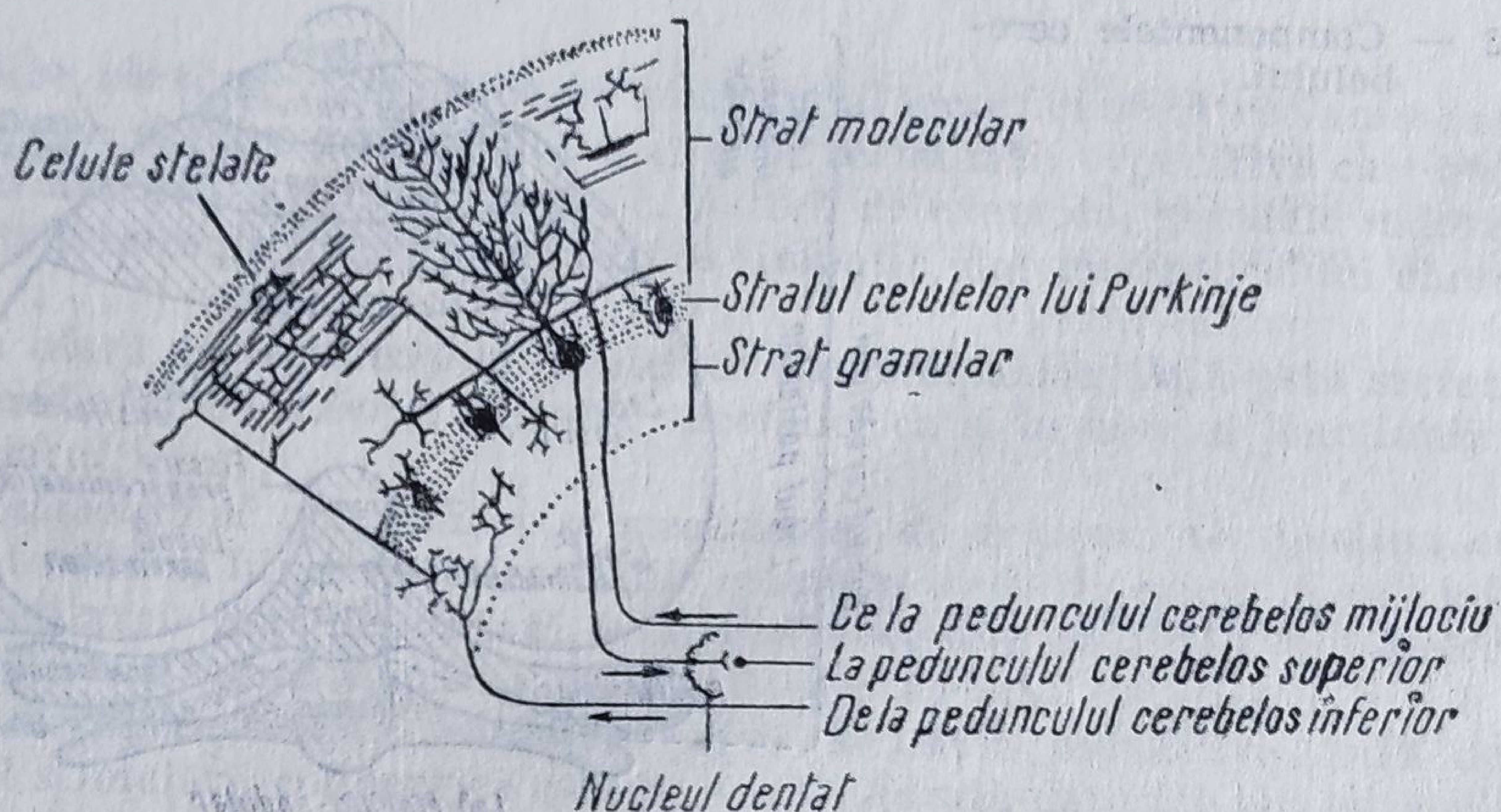


Fig. 9.64 — Structura histologică a cerebelului (după Best şi Taylor).

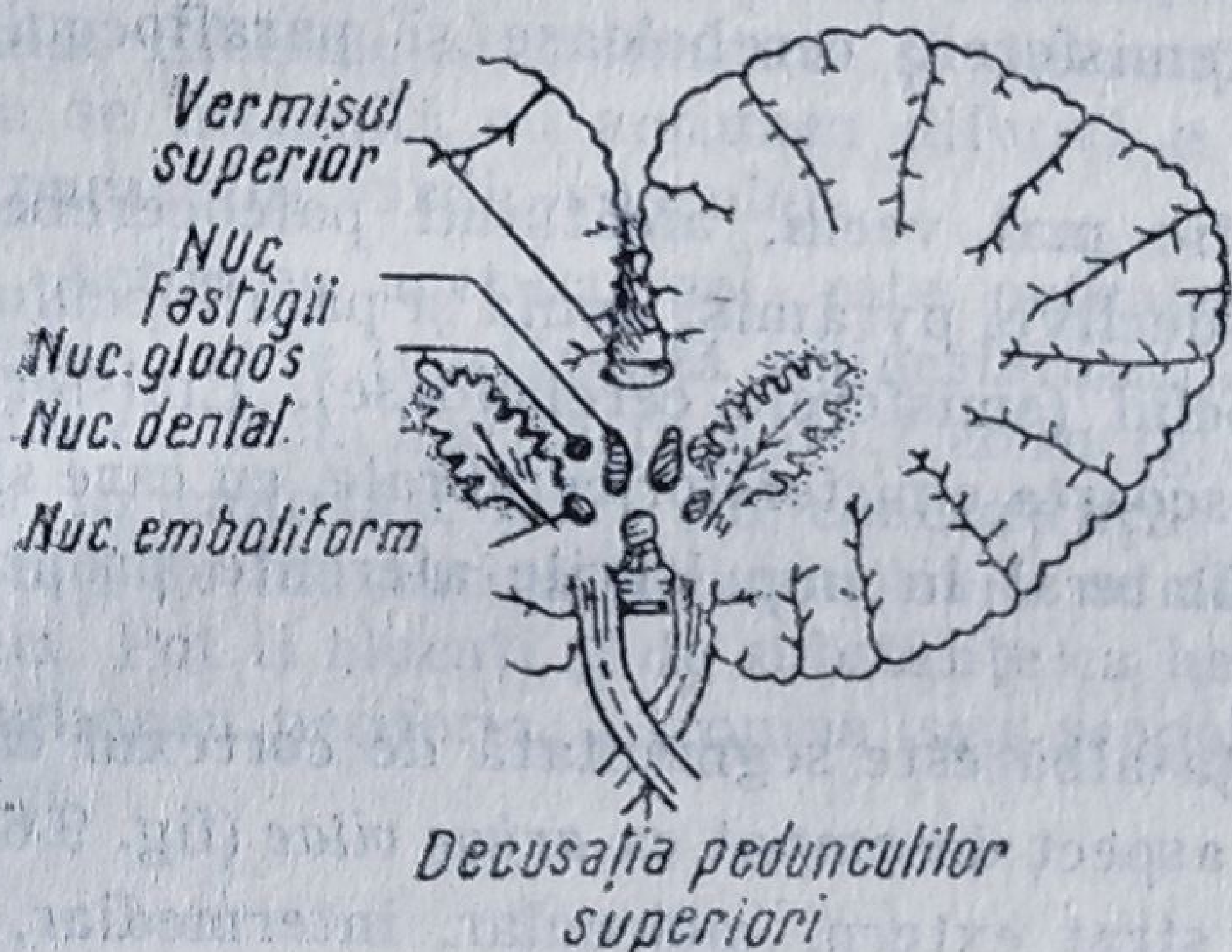


Fig. 9.65 — Nucleii cerebelului.

lului, şi dintr-un strat intern sau granular, de celule de formă caracteristică (fig. 9.64).

Nucleii cerebelului sînt: nucleul fastigii (tectal sau al acoperişului), globosus, emboliformis şi dentatus (dinţat) (fig. 9.65), cel din urmă fiind filogenetic cel mai nou, şi ca atare prezent doar la mamifere.

Substanţa albă este alcătuită din fibre de proiecţie, de asociaţie şi comisurale. Cerebelul primeşte aferenţe şi trimite eferenţe la diferite etaje inferioare sau superioare ale sistemului nervos central (tabelul XXXII). Acestea trec prin cei trei pedunculi cerebeloşi inferior, mijlociu şi superior. Conexiunile cerebelului sînt prezentate şi în fig. 9.66, din care reies principalele aferenţe spinocerebeloase şi ponto-cerebeloase ale lobilor anteriori şi ansiformi şi eferenţele lor la trunchiul cerebral şi talamus, ca şi conexiunile lobului floculo-nodular cu nucleul vestibular bulbar.

Tabelul XXXII

Conexiunile cerebelului

	Aferențe	*Destinație*	*Eferențe*
Pedunculii inferiori (corpii restiformi)	— fasc. spino-cerebelos posterior (direct)	— cortexul lobilor anteriori și posteriori	
	— fibre arciforme laterale de la n. gracilis și cuneatus	— cortexul lobului paramedian, al lobului posterior și declive	— fasc. fastigio-bulbar (cerebelo-vestibular) de la lobul floculo-nodular la — n. vestibular spre fasc. vestibulo-spinal — fasc. reticulo-bulbar spre fasc. reticulo-spinal — fasc. median longitudinal spre nucleii nervilor oculari — fasc. cerebelo-olivar spre olivele inferioare și fasciculul olivo-spinal
	— fasc. vestibulo-cerebelos (de la n. vestibulari)	— n. globosus — n. emboliformis spre cortexul lobului floculo-nodular și al uvulei	
	— fasc. olivo-cerebelos (din oliva inferioară)	— cortexul lobului posterior	
	— fibre din n. V, IX și X	piramis uvula parafloculus	
	— tr. tecto-cerebelos (de la tub. qvadrigemeni)	cerebel	
Pedunculii mijlocii (*brachia pontis*)	— n. pontini	cortexul lobului cereb. posterior (declive, tuber., ansiform, paramedian)	cortex cerebelos — talamus → cortex cerebral (aria 4+6) — n. dentatus → n. roșu (parvocelular) → fasc. rubro-talamic → cortex cerebral (aria 4+6)
Pedunculii superiori (*brachia conjunctiva*)	— fasc. spino-cerebelos anterior (indirect)	cortexul lobului anterior	— n. globosus + emboliformis — n. roșu (magnocelular) → formațiunea reticulată (bulb, măduva cervicală)
	— tr. tecto-cerebelos (din tuberculii qvadrigemeni superiori)		

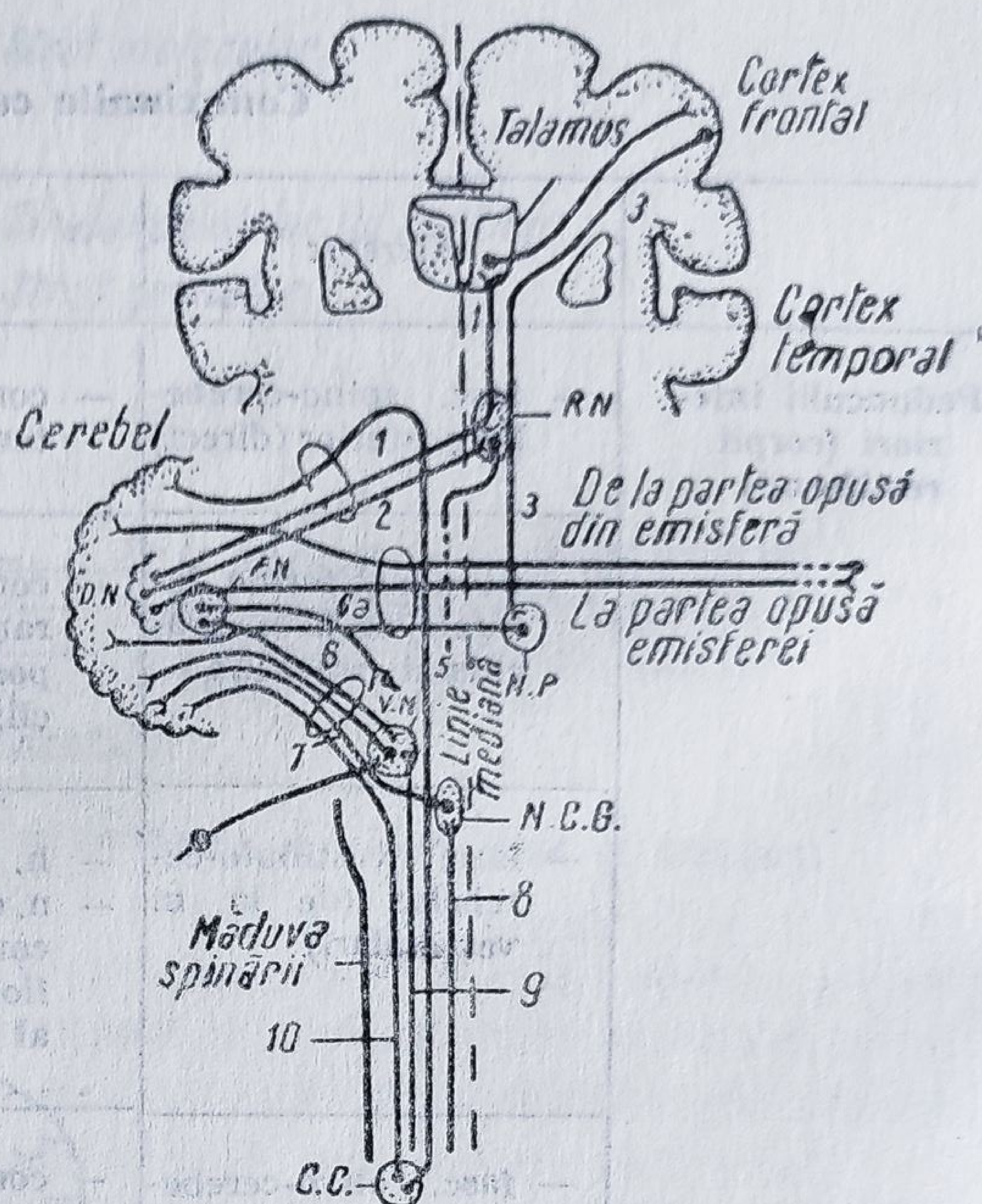


Fig. 9.66 — Principalele conexiuni ale cerebelului (după Best și Taylor). D.N. — nucleu dințat ; F.N. — nucleul fastigii ; N.P. — nuclei pontini ; R.N. — nucleul roșu ; V.N. — nucleul vestibular ; N.C.G. — nucleul cuneatus și gracilis ; S.G. — ganglionul Scarpa ; C.C. — coloana Clarke ; 1 — tractul dento-rubro-talamic ; 2 — tractul cerebelo-rubric ; 3 — tractul fronto-pontin ; 4 — tractul rubro-spinal ; 5 — tractul spino-cerebelos ventral (indirect) ; 6 — tractul fastigio-vestibular ; 7 — fibre arcuate externe ; 8 — fasciculul gracilis și cuneatus ; 9 — tractul vestibulo-spinal ; 10 — tractul spino-cerebelos direct (dorsal).

Extirparea cerebelului

Rolul cerebelului a fost studiat prin extirpare totală sau parțială, stimulare electrică, înregistrare a potențialelor evocate sau observație clinică.

Prima metodă folosită, începînd sistematic cu Luciani, a fost aceea a extirpării, în special la cîine și pisică.

Extirparea bilaterală a cerebelului produce inițial grave modificări motorii, care compromit chiar stațiunea în picioare a animalului. La unele animale predomină o simptomatologie de hipertonicitate a extremităților, iar la altele acestea devin flasce. Modificările profunde instalate imediat după extirpare sînt tranzitorii și au un mecanism mai obscur. Sînt înlocuite treptat prin unele persistente, mai puțin grave, provocate de absența cerebelului și nu de leziunile sau iritația formațiunilor învecinate produse de extirpare, atenuate însă prin fenomene de compensație, astfel că nu prezintă oglinda fidelă a funcțiilor lui. Printre acestea, mai caracteristică este ataxia cerebeloasă, constînd în afectarea mobilității statice și dinamice. În repaus, la cîine, se constată de pildă o cifoză vertebrală și o extensie exagerată a membrelor. În timpul mișcării modificările sînt mai accentuate ; mișcările sînt dezordonate, necoordonate, sacadate, cu discordanță între intenție și execuție. În mers, de exemplu, membrele sînt exagerat ridicate, iar contactul cu solul este mai brutal (mers de cocoș sau de paradă), mai accentuat la animalele agitate. Înotul este posibil, deoarece reflexele labirintice sînt păstrate, mișcările fiind însă mai exagerate, iar mușchii cefei anormal contractați. Saltul devine excesiv față de obstacol, la contactul cu solul fiind manifestă o anumită dificultate de restabilire a echilibrului. Discordanța dintre intenția unei mișcări și realizare apare și cu prilejul alimentării, cînd mișcarea de apucare

a hranei este efectuată fie prea amplu (hipermetrie), fie insuficient (hipometrie), de unde rezultă caracterul ei nesigur, oscilant (tremurătură intenţională).

Reflexele tonice labirintice şi ale gîtului sînt exagerate ; ridicarea capului deprimă prea mult tonusul extensorilor din trenul posterior, iar aplecarea lui deprimă flectarea membrelor anterioare, astfel încît animalul poate să cadă într-o direcţie sau alta. Reacţia de magnet este accentuată. Reflexele de redresare sînt păstrate, capul stabilindu-se prin suspendare într-o poziţie normală. În repaus apare un tremur care este o exagerare a celui normal.

Prin extirpare unilaterală, în faza tardivă persistă tulburări motorii care afectează jumătatea ipsilaterală.

Modificări asemănătoare apar sub o formă mai mult sau mai puţin estompată şi la alte specii, inclusiv la maimuţă.

Distrucţiile parţiale

Extirparea globală a cerebelului produce efecte explicabile în special prin deficienţa informaţiilor proprioceptive şi vestibulare. Funcţiile cerebelului pot fi analizate mai exact prin extirpări localizate.

Ablaţia lobului floculo-nodular provoacă o ataxie trunchiulară, mers nesigur şi modificări ale echilibrului prin afectarea reacţiilor vestibulare.

Ablaţia lobului anterior produce o hipertonie de extensie, modificări statice şi de echilibru, generate de exacerbarea reflexelor posturale proprioceptive.

Ablaţia emisferelor cerebeloase provoacă o ataxie a mişcărilor intenţionate, absenţa hipertoniei de extensie şi hipotonie.

Potenţialele evocate. Informaţiile mai vagi recoltate prin extirparea diferitelor zone au fost completate prin metoda potenţialelor evocate iniţiată de Snider şi Stowell (1942) şi de Adrian (1943). Ea constă în a înregistra cu ajutorul unor electrozi implantaţi sub suprafaţa cerebeloasă potenţialele produse de stimularea receptorilor periferici (extero-, proprio- şi interoceptori, vestibulari, optici şi auditivi). În felul acesta au putut fi localizate mult mai precis proiecţiile cerebeloase periferice. Cu aceeaşi metodă, prin stimulare electrică directă a cortexului cerebral sau prin stricninizare, au fost localizate şi impulsurile proiectate pe calea cortico-ponto-cerebeloasă.

S-a precizat astfel că stimulînd sensibilitatea somatică musculară cutanată şi proprioceptivă (prin flexii şi extinderi ale membrelor, contact, presiune sau prin excitarea directă a nervilor aferenţi) iau naştere potenţiale strict localizate pe scoarţa cerebelului, în două arii somatice, I şi II, cu reprezentare inversă, în prima ipsilateral, iar în a doua bilateral. În aria I, în lobul anterior al cerebelului, pe suprafaţa lingulei şi pe o suprafaţă anterioară din culmen se proiectează coada, pe lobulus centralis membrele posterioare, pe culmen cele anterioare, iar pe simplex gîtul şi faţa. Pe aria somatică II, situată pe lobul paramedian, reprezentarea este inversă, cu capul înainte (fig. 9.67). Mesajele exteroceptive şi interoceptive sînt convergente, respectînd raporturile periferice.

Stimularea vizuală şi auditivă provoacă potenţiale de activare pe lobul simplex, decliv, tuber şi anciform învecinat. Mesajele optice sînt transmise prin coliculii anteriori, iar cele acustice, prin cei posteriori.

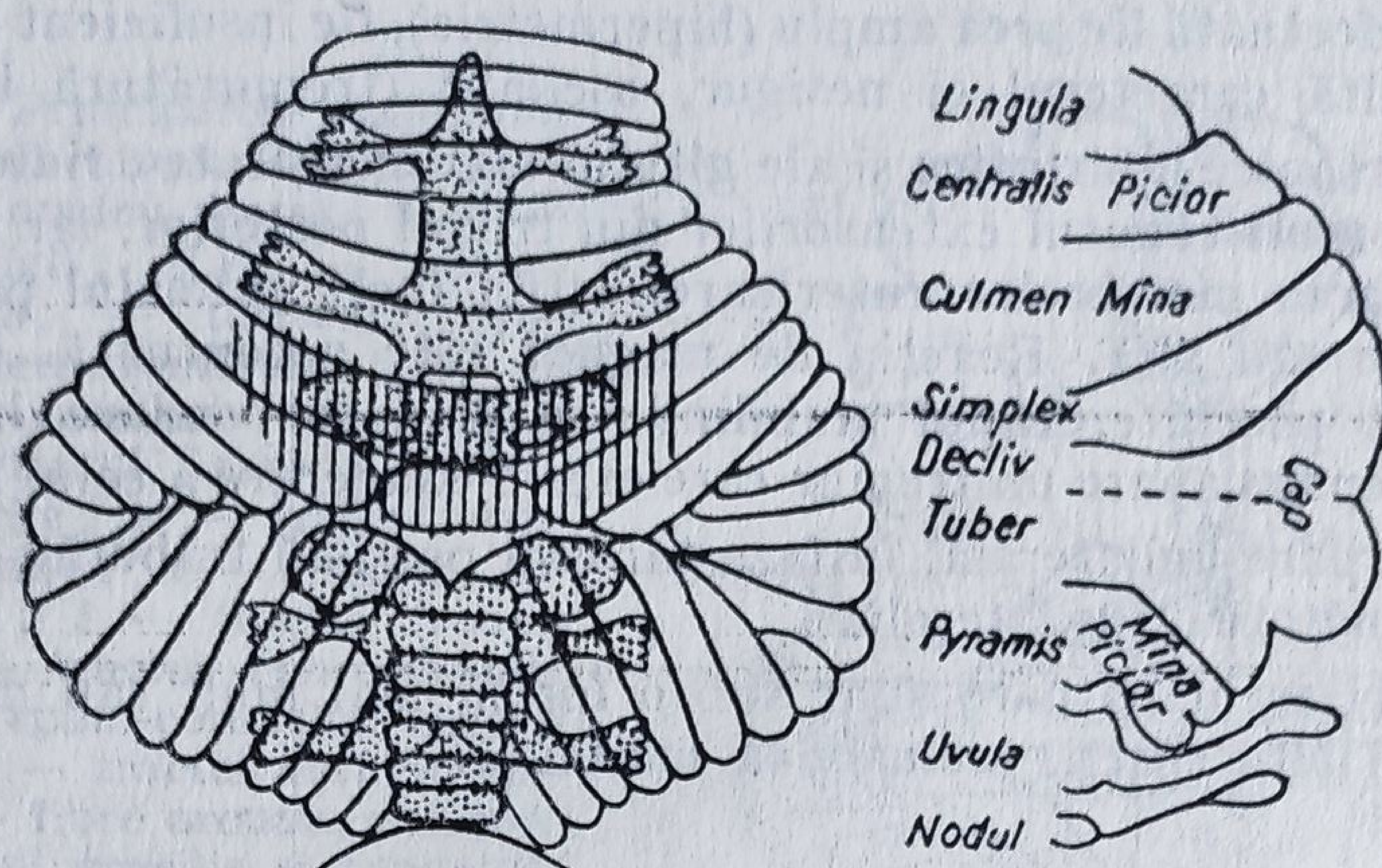


Fig. 9.67 — Localizarea proiecţiilor cerebeloase (homunculii cerebeloşi).

De pe suprafaţa corticală a lobului floculo-nodular pot fi culese potenţiale evocate prin stimulare labirintică. Probabil că şi stimularea gustativă şi cea olfactivă au o reprezentare cortico-cerebeloasă.

Potenţialele evocate prin stimularea cortexului cerebral induc pe cortexul cerebelos potenţiale suprapuse pe proiectarea periferică.

Există şi proiecţii inverse, cerebelo-cerebrale, demonstrate iniţial prin procesul de degenerescenţă şi confirmate prin potenţiale evocate. Şi aceste proiecţii respectă o organizare topografică omologă.

Efectul stimulării cerebeloase asupra tonusului postural. Stimularea electrică a scoarţei lobului anterior poate inhiba sau exalta rigiditatea prin decerebrare, iar la animale integre scade sau creşte tonusul extensorilor, probabil în funcţie de zone învecinate cu semnificaţie distinctă.

Sindromul cerebelos

Afectarea clinică a cerebelului generează o simptomatologie corespunzătoare cu rolul său în menţinerea şi coordonarea motricităţii normale. Tulburările motorii sînt produse în primul rînd de afectarea circuitului cortico-pono-dento-rubro-talamo-cortical, prin care dispare controlul cerebelului asupra impulsurilor din aria 4 şi 6 corticală. Apar astfel un tremor intenţional (la o mişcare de apucare, de exemplu) sau static (ca la susţinerea unui obiect), o descompunere a mişcărilor (de exemplu, degetul se apropie de nas în doi timpi), dismetrie (executarea mişcării neatingînd ţinta), disartrie (tulburări de vorbire) ca şi alte modificări motorii care amintesc pe cele produse experimental.

SISTEMUL EXTRAPIRAMIDAL AL NUCLEILOR BAZALI

Nucleii bazali cuprind o serie de mase cenuşii, în care sînt incluse atît formaţiuni ale telencefalului, nucleul caudat, putamen, *globus pallidus* (corpii striaţi, putamenul şi *globus pallidus*, formînd nucleul lenticular), diencefalice (corpul Luys), cît şi mezencefalice (substanţa neagră, nucleul roşu) (fig. 9.68).

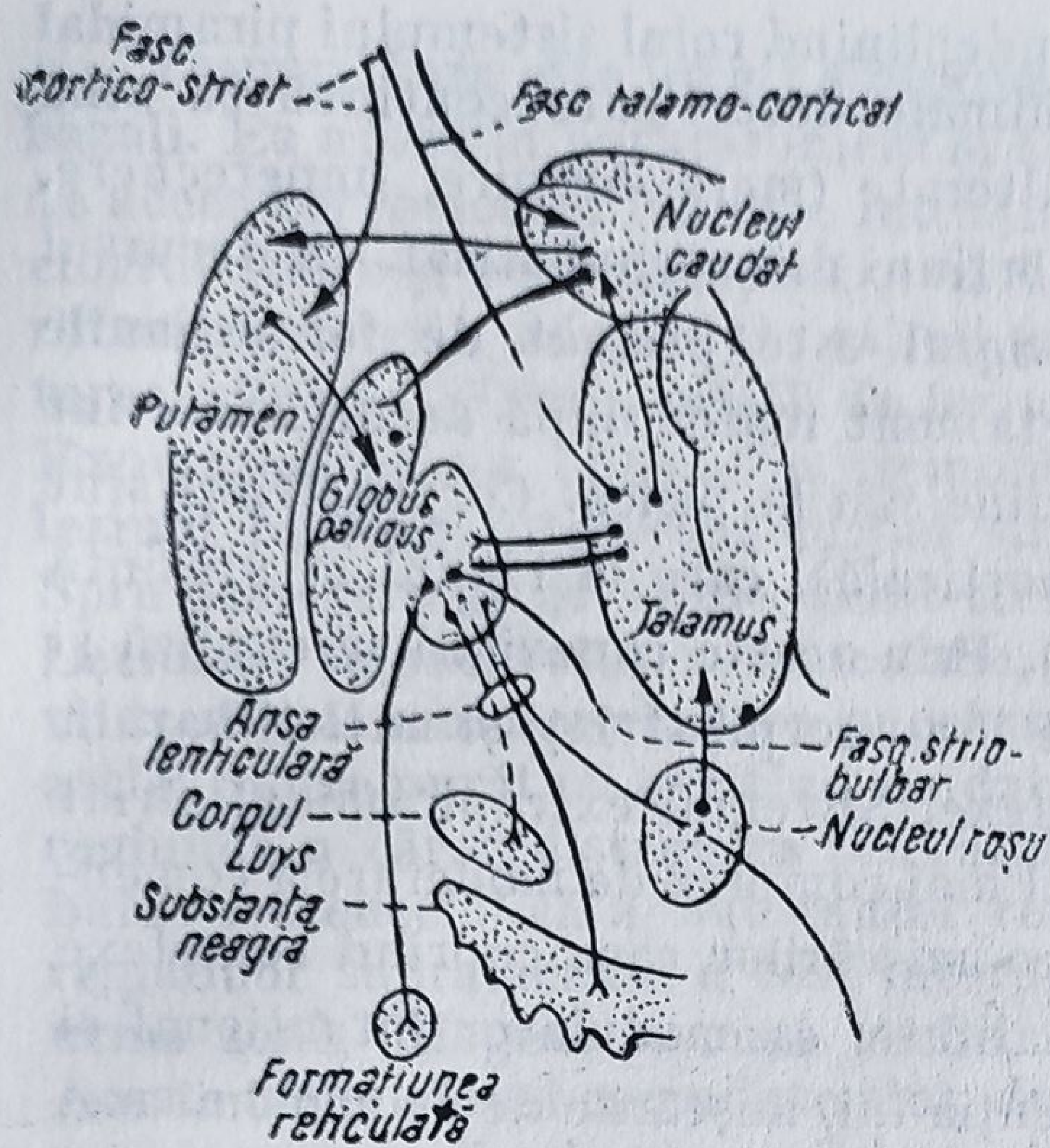


Fig. 9.68 — Nucleii bazali.

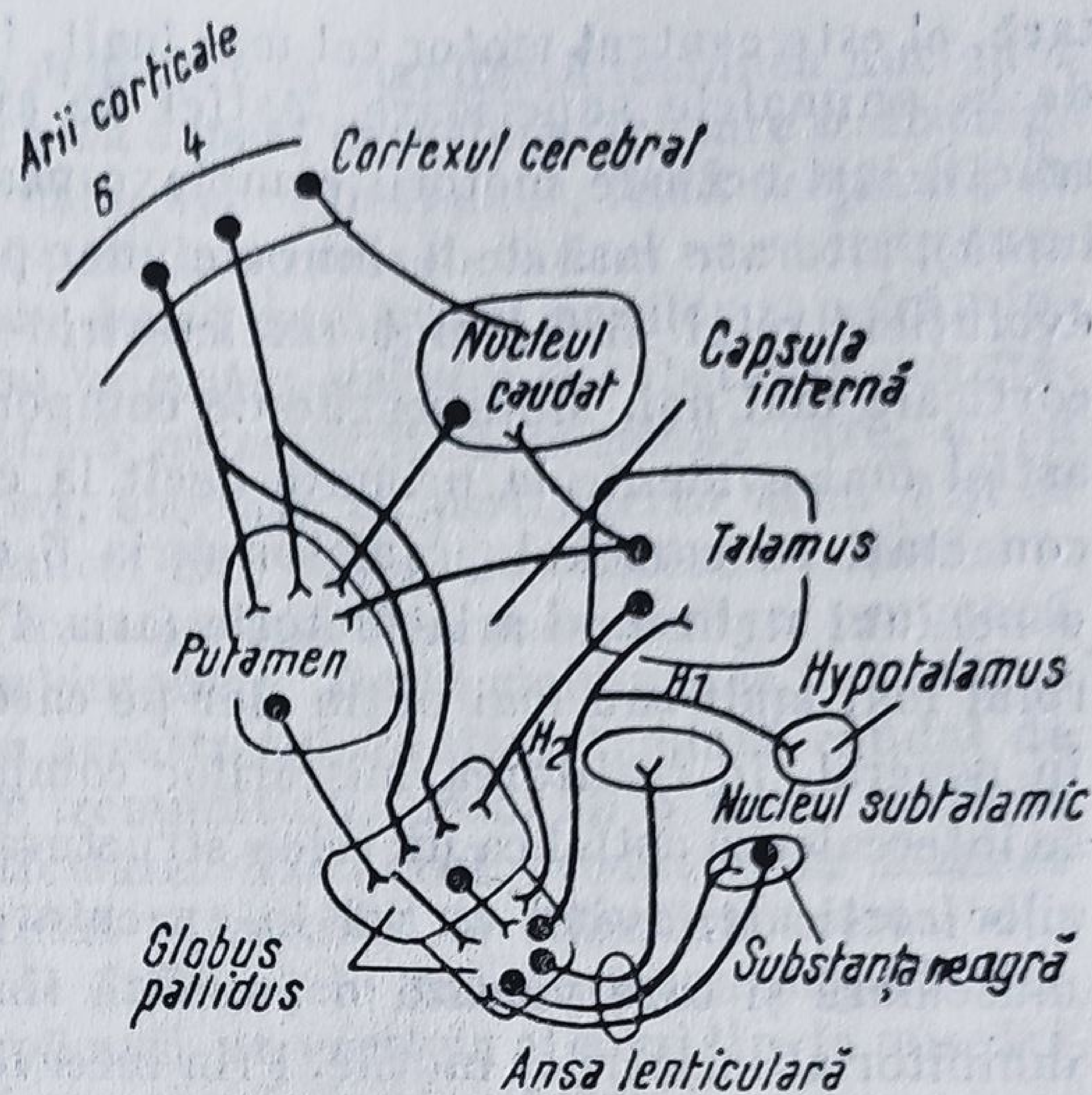


Fig. 9.69 — Conexiunile nucleilor bazali.

Sînt descriși împreună în pofida apartenenței eterogene, respectîndu-se criteriile funcționale cu precădere asupra celor anatomice. *Globus pallidus* și nucleii subiacenți, fiind filogenetic mai vechi, formează paleostriatum, iar nucleul caudat și putamenul din nucleul lenticular, mai noi, neostriatum.

Nucleii bazali reprezintă, alături de căile motorii cortico-ponto-cerebeloase, o cale motorie extrapiramidală (denumită și cortico-strio-nigrală), care exercită un control modelator asupra activității musculare. Denumirea de sistem extrapiramidal desemnează în mod curent doar această cale.

Formațiunile nucleilor bazali prezintă conexiuni interne și externe. Astfel, nucleul caudat trimite prelungiri neuronale la nucleul lenticular, în special la putamen. Există, de asemenea, fibre putamo-palidale. Conexiunile amintite sînt în general orientate descendent, de la nucleul caudat spre *globus pallidus*.

Conexiunile externe se împart în aferente și eferente. Cele aferente provin din talamus (din nucleul ventral anterior îndeosebi) ca și de la nivelul ariei 4 și 6 corticale (aria premotorie) (fig. 9.69), ultima constituind conexiunea corticală principală.

Eferențele corpului striat, care pornesc de la nivelul pallidumului, sînt îndreptate spre hipotalamus (lateral și ventro-median), talamus (fibre palido-talamice la nucleul ventral anterior), corpul Luys, nucleul roșu și *substantia nigra*.

Rolul sistemului cortico-strio-nigral. Sistemul extrapiramidal cortico-strio-nigral intervine în adaptarea motorie a organismului. Rolul lui își pierde din importanță odată cu evoluția filogenetică. La vertebratele inferioare (pești, amfibii, reptile și păsări), care nu au scoarță sau aceasta este rudimen-

tară, el este centrul motor cel mai înalt, îndeplinind rolul sistemului piramidal de la animalele superioare. Astfel de animale decorticate continuă să aibă reacţii instinctuale motorii complexe nealterate (mers, hrănire, împerechere, luptă), alterate însă de leziuni ale unor porţiuni din corpul striat. În decursul evoluţiei, rolul sistemului cortico-strio-nigral este preluat de formaţiunile corticale mai noi. Modificările de comportament motor după decorticare sînt astfel mai evidente la primate decît la cîine sau la pisică. Corpii striaţi sînt conectaţi cu cortexul premotor (aria 6 corticală), care la rîndul ei prezintă conexiuni strînse cu aria motorie (aria 4). Prin aceste conexiuni se explică şi rolul mai mult sau mai puţin clar pe care îl au corpii striaţi şi nucleii bazali, în general, în realizarea mişcărilor complexe. Sistemul extrapiramidal striat se intercalează astfel ca un releu structural mai complex de moderare a comenzilor corticale, avînd un rol în executarea mişcărilor care cuprind complexe musculare şi care vizează o anumită finalitate, ca modulator intenţional şi inhibitor al mişcărilor inutile. Prin intervenţia lui, mişcările devin armonioase, realizînd un maximum de randament mecanic în funcţie de executarea unui anumit act. După unii joacă un rol important în efectuarea mişcărilor complexe automate învăţate, cum ar fi, de exemplu, mişcările de cusut sau chiar cele masticatorii, experienţa fiind înmagazinată la acest nivel. Afectarea corpului striat şi a formaţiunilor adiacente determină modificări ale acestui gen de activitate motorie.

Afectarea sistemului extrapiramidal striat. Rolul exact al sistemului extrapiramidal striat prezintă încă numeroase aspecte confuze, neclare, datorită contradicţiilor sau lipsei de suprapunere în fenomenologia produsă de afectarea lui clinică sau experimental, pe bază de extirpare sau stimulare. Simptomatologia clinică provocată de leziunile sale difuze, care afectează uneori şi formaţiuni învecinate, nu poate fi reprodusă experimental suficient de fidel.

Mai mult decît studiul altor segmente din sistemul nervos central, clinica furnizează date informative mai preţioase decît experimentul.

Afectarea sistemului extrapiramidal striat produce rigiditatea musculară a extensorilor şi a flexorilor. Rigiditatea apare după degenerarea celulelor din putamen şi mai puţin din nucleul caudat şi *globus pallidus*, tulburare întîlnită în degenerarea hepato-lenticulară progresivă — boala Wilson — sau în sindromul parkinsonian. Expresia feţei este modificată, devenind fixă, tristă, inexpresivă, gravă, solemnă (masca parkinsoniană). Membrele rezistă la flexie, cedînd treptat, succesiv. Rigiditatea parkinsoniană nu a putut fi reprodusă net experimental. Rigiditatea obţinută la pisici, după extirpările corespunzătoare, are mai degrabă un caracter cortical decît striat (Liddel şi Philipps). La maimuţă, singurul efect obţinut prin leziuni suplimentare ale nucleilor bazali (Kennard) a constat într-o exagerare a spasticităţii de după decorticare.

Tremurătura este un alt simptom prin care se manifestă leziunea nucleilor bazali. Ea apare la parkinsonieni şi are un aspect caracteristic, care o distinge de aceea cerebeloasă. Nu este intenţională, apare în repaus, fiind susţinută de efortul static şi postural, pentru că dispare la somn. În cadrul acestor tremurături se descriu mişcări ale mîinii care imită număratul banilor sau frămîntarea pilulelor. Este produsă de leziuni în *globus pallidus* şi substanţa neagră. Experimental s-a obţinut o tremurătură caracteristică asemănătoare, după leziuni bazilare interesînd corpul striat, asociate cu distrugerea ariei 4 şi 6. Spre deosebire de cel clinic, acest tremurat este iniţiat de mişcările voluntare. Leziunile tegmentului mezencefalic, între nucleul roşu şi *locus niger* provoacă un tremurat mai asemănător cu cel parkinsonian. Tot la maimuţe se pot obţine astfel de tremurături excitînd de data aceasta substanţa reticulată caudal de regiunile a căror distrugere provoacă tremurătura, probabil o zonă medială bulbo-mezencefalică a substanţei reticulate. Tremurul produs prin lezarea regiunilor supraiacente a fost interpretat ca rezultat al eliberării acestei din urmă zone, filogenetic mai veche, de influenţele moderatoare superioare. Aceste tremurături camuflate sînt, după unii, un vestigiu al unui tip de mişcări vechi, cum ar fi cele ale cozii la peşti sau al aripilor la păsări.

Coreea este o tulburare care apare în cadrul anumitor afecţiuni clinice ale corpului striat (mai puţin în ce priveşte *globus pallidus*). Constă în mişcări bruşte, involuntare, semiintenţionale, ale muşchilor feţei şi membrelor. Uneori se produc mişcări bruşte spontane, ale muşchiului umărului, care propulsează braţul în sus şi în afară (hemibalism).

Atetoza sau spasmul mobil constă în mişcări involuntare, lente, care contorsionează în special membrele toracice. Aceste modificări motorii apar în cadrul diferitelor sindroame clinice produse de leziuni ale nucleilor bazali realizînd coreo-atetoza.

Experimental a fost reprodusă la maimuţe prin leziuni întinse ale corpilor striaţi şi subtalamusului.

SCOARŢA EMISFERELOR CEREBRALE

Scoarţa emisferelor cerebrale este cel mai important segment al sistemului nervos central, pentru că aici converg căile aferente senzoriale, şi de la acest nivel pornesc impulsuri care comandă activitatea motorie de relaţie. Este un organ superior de integrare a organismului în mediu. Este mai dezvoltată la organismele superioare şi cea mai dezvoltată la om, cu rol predominant în eliberarea unor procese psihice complexe (raţiune, memorie, gîndire, conştiinţă ş.a.).

Structura. Scoarţa cerebrală este alcătuită din substanţă cenuşie, cu o grosime care variază între 3 mm (girusul precentral) şi 1,5 mm (girusul occipital). Este împărţită de şanţuri (sulcusuri, fisuri) în cîmpuri sau girusuri. Anatomic apare divizată în patru lobi : frontal, parietal, occipital, temporal (fig. 9.70), la care pot fi adăugaţi, pe baza unor criterii funcţionale, insula şi aria limbică.

Din punct de vedere structural, substanţa cenuşie se împarte, după stratificarea pe care o prezintă celulele nervoase, în alocortex (archipallium,

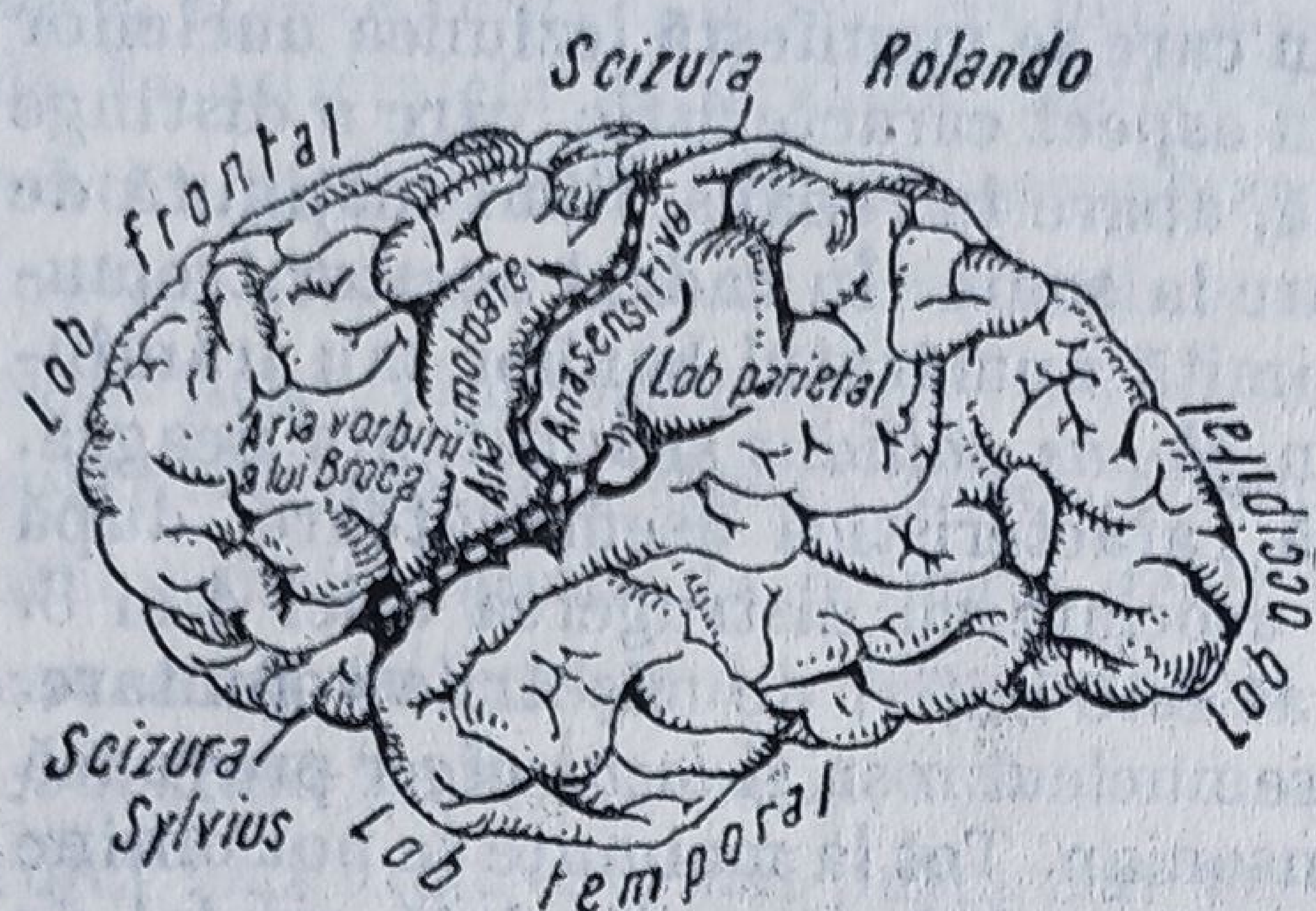


Fig. 9.70 — Scoarța emisferelor cerebrale la om (după Penfield și Roberts).

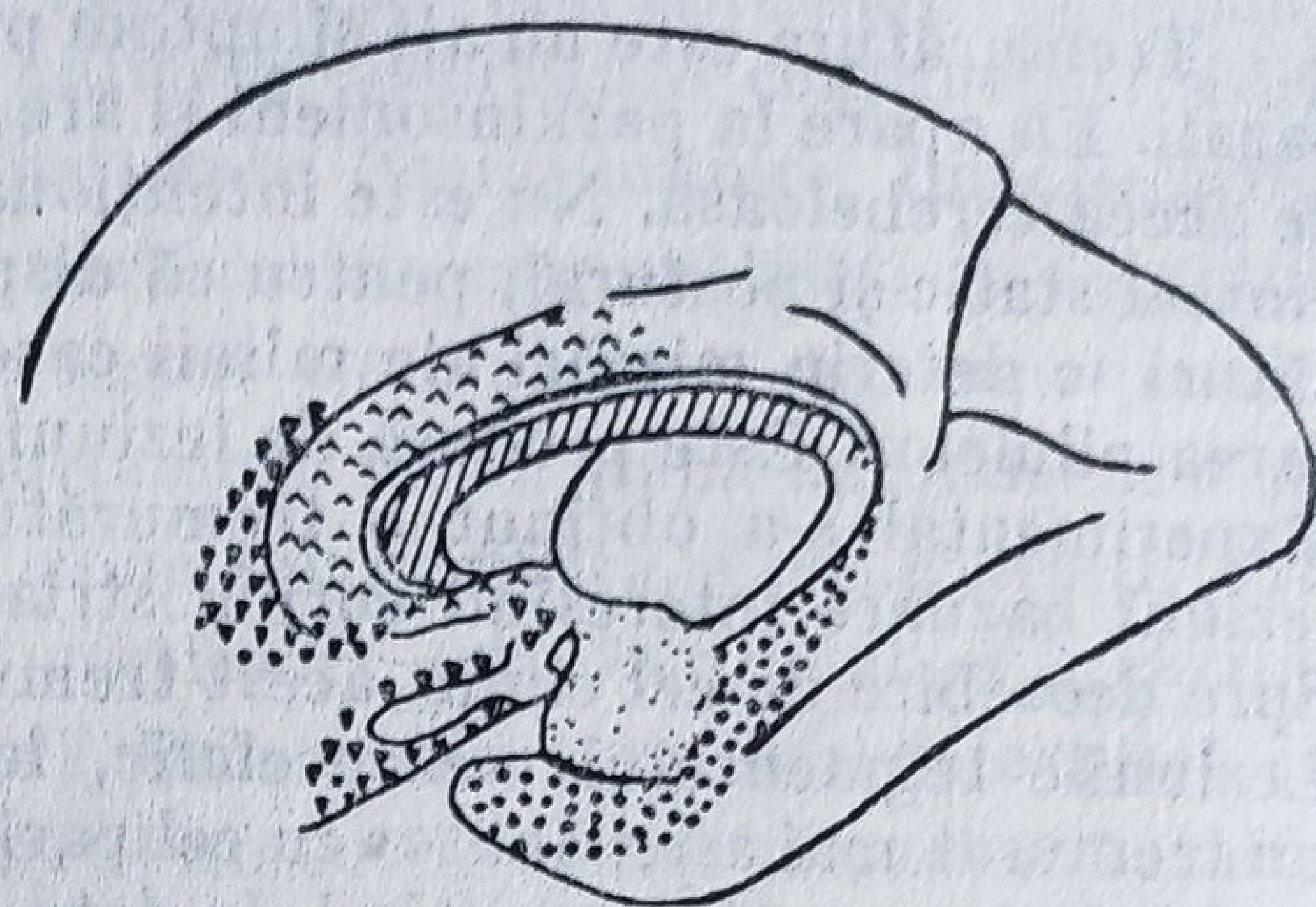


Fig. 9.71 — Allocortexul și cîmpurile învecinate din rinencefal. Punctat — alocortex; triunghiuri goale — mezocortex; triunghiuri pline — juxta-mezocortex; cercuri goale — juxta-alocortex.

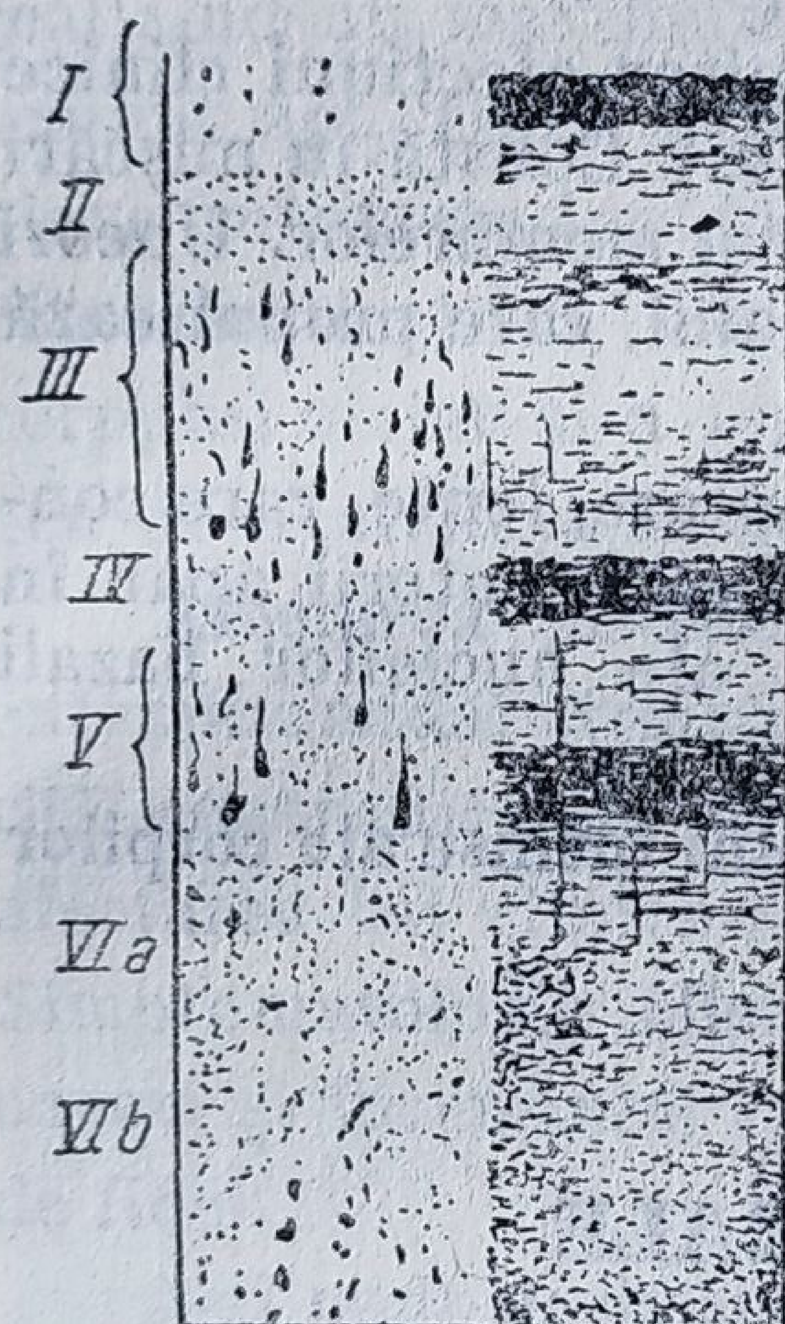


Fig. 9.72 — Straturile corticale (după Economo). I — strat molecular; II — strat granular extern; III — strat piramidal extern; IV — strat granular intern; V — strat piramidal intern; VI — strat de celule fuziforme.

cortexul vechi, rinencefalul sau cortexul olfactiv, care corespunde cu aria limbică) și izocortex (sau neopallium), care acoperă 11/12 din scoarța cerebrală, față de 1/12 cît cuprinde alocortexul (fig. 9.71).

Allocortexul prezintă o stratificare slabă. În neocortex se pot distinge șase straturi (fig. 9.72).

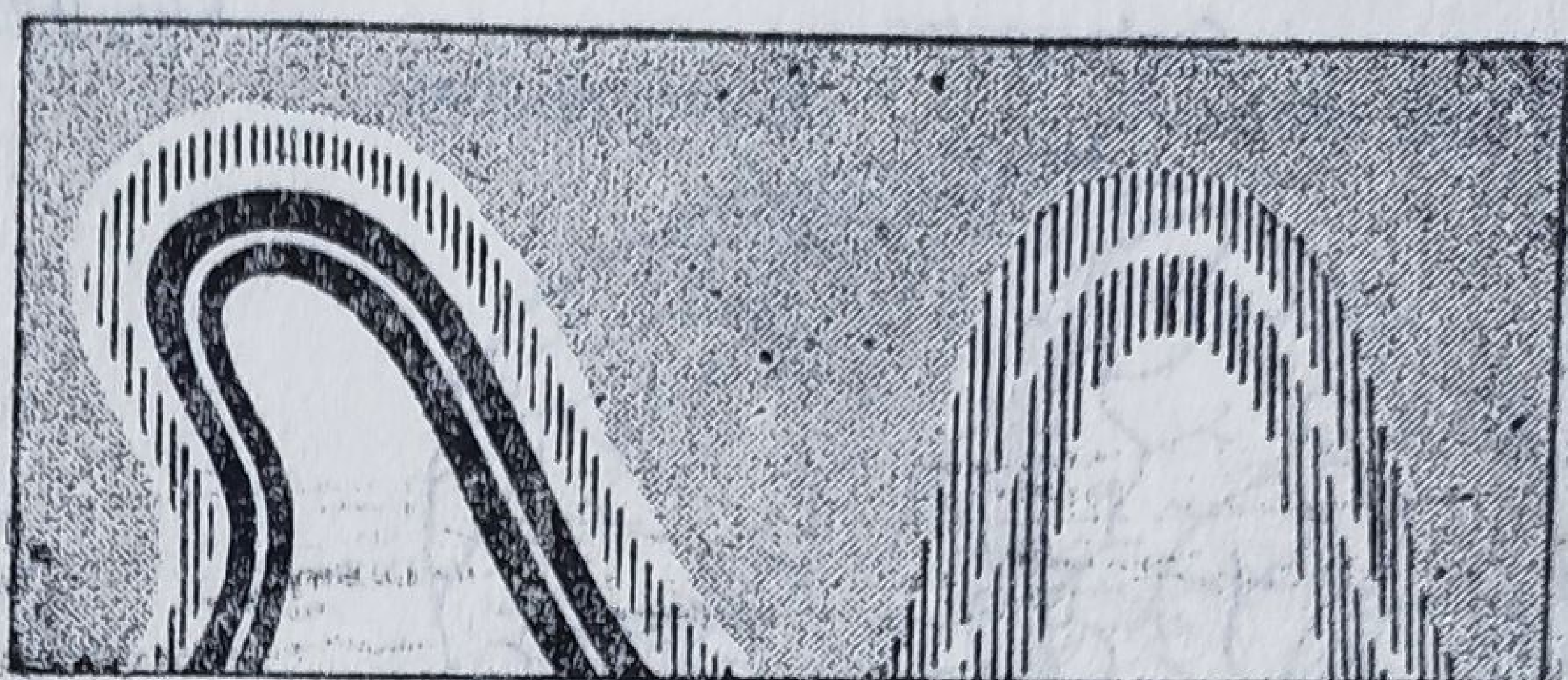
I. *Stratul molecular* (plexiform), superficial, alcătuit din celulele rare și mici.

II. *Stratul granular extern,* alcătuit din numeroase celule poligonale, triunghiulare sau rotunde. Dendritele sînt conectate cu stratul superior, iar axonii se termină în straturile periferice.

III. *Stratul piramidal extern.*

IV. *Stratul granular intern,* alcătuit din numeroase celule mici, mai bogat în fibre nervoase decît cel granular extern. Fibrele nervoase orizontale for-

Fig. 9.73 — Reprezentarea schematică a structurii corticale (după Baillarger). 1 — aspect cortical general ; 2 — straturile din regiunea fisurii calcarine.



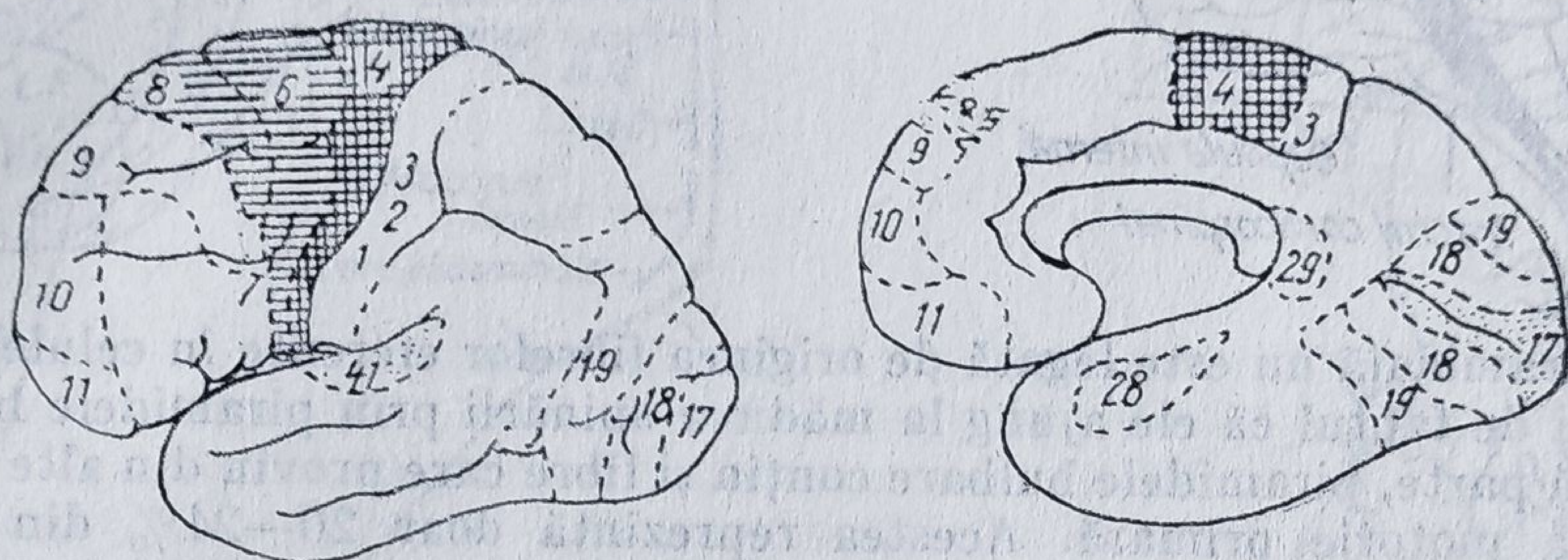


Fig. 9.74 — Principalele cîmpuri citoarhitectonice corticale (după Morin). |#| — proiecție piramidală ; ≡ — proiecție extrapiramidală ; ∴ — aferențe senzoriale.

mează o bandă albă vizibilă cu ochiul liber, denumită stratul extern Baillarger. Este evidentă îndeosebi în regiunea calcarină ca strie unică, fiind în acest caz denumită stratul Gennari (fig. 9.73) sau linia Vicq d'Azyr.

V. *Stratul piramidal intern*, care conține celule piramidale mari, mai dezvoltat în aria motorie, unde se află și celulele piramidale gigante Betz. Este străbătut de stratul intern Baillarger.

VI. *Stratul de celule fuziforme*, cu diametrul mare perpendicular pe suprafață.

Stratificarea prezintă particularități în diferite zone ale cortexului, pe care se bazează împărțirea suprafeței corticale în arii diferite (Campbell, Brodmann, Vogt) (fig. 9.74). Împărțirea în arii este utilă pentru a ușura identificarea diferitelor zone corticale, și mai puțin pentru a indica anumite particularități funcționale. Este utilă pentu folosirea unui limbaj comun mai comod, fapt pentru care această împărțire este păstrată.

Cortexul este alcătuit din lobi cu importanță diferențiată.

LOBUL FRONTAL

Se împarte în cortexul precentral și regiunea orbito-frontală sau prefrontală. Cortexul precentral cuprinde ariile 4, 4s, 6, 8 și 44. Aria 4 este situată în regiunea prerolandică și este cunoscută sub denumirea de aria motorie primară (fig. 9.75). O parte din aria motorie nu este vizibilă, fiind situată în porțiunea anterioară a scizurii Rolando (scizura centrală). De la acest nivel pornește o parte din calea motorie cortico-spinală sau priamidală care cuprinde fibre care pornesc din celulele gigante Betz. De remarcat că denumirea

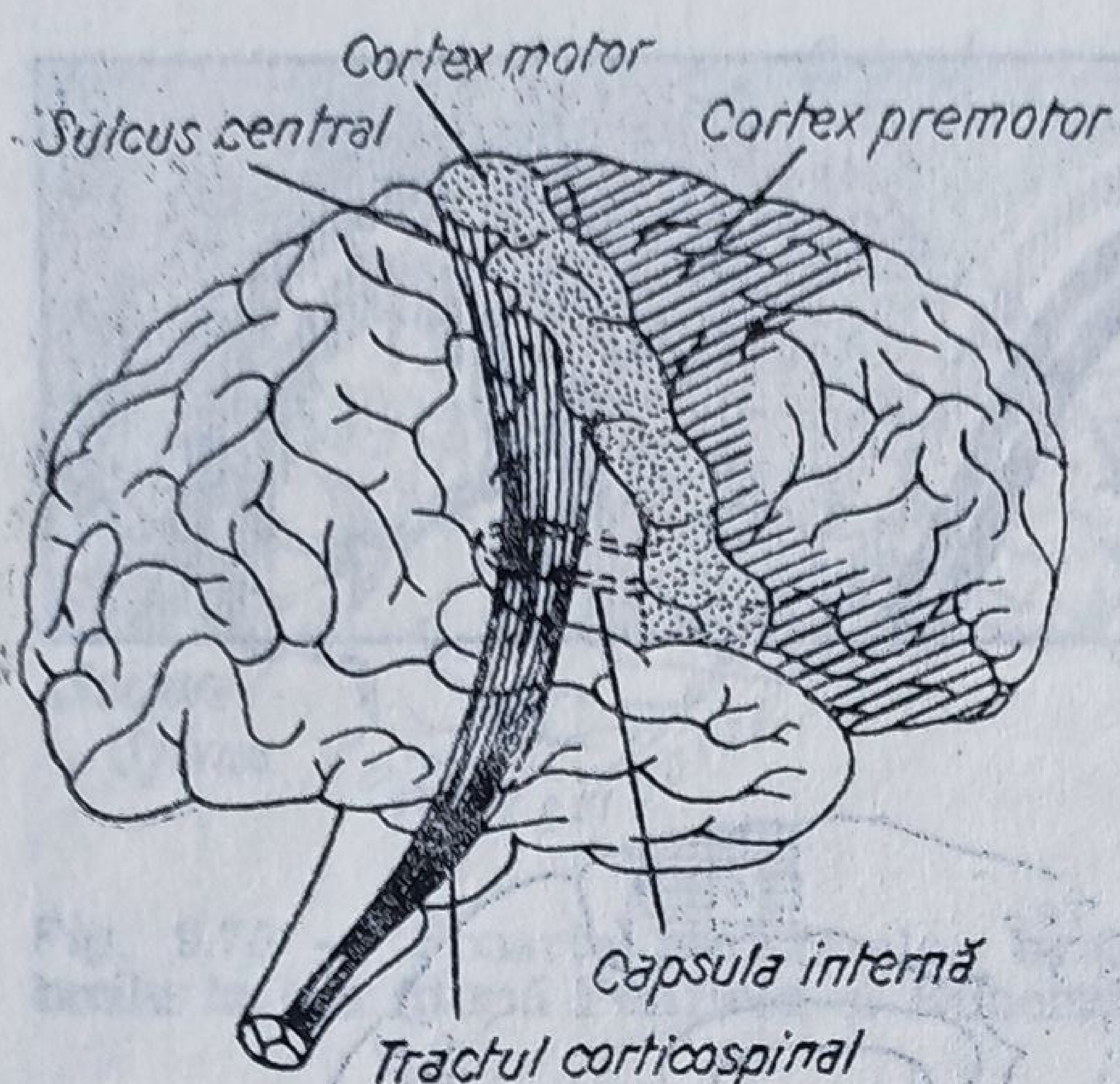


Fig. 9.75 — Ariile motorii corticale (după Ganong).

de cale piramidală nu este legată de originea fibrelor eferente în celulele piramidale, ci de faptul că ele ajung la măduva spinării prin piramidele bulbare. Pe de altă parte, piramidele bulbare conțin și fibre care provin din alte regiuni decît aria motorie primară. Acestea reprezintă doar 20—24% din fibrele piramidale, restul provenind din girusul postcentral, ca și din aria 6, lobii prefrontal (orbito-frontal), parietal posterior, occipital și temporal, așa cum reiese din cercetări electrofiziologice prin care s-au cules potențialele piramidelor bulbare în urma excitării diferitelor arii corticale. Semnificația funcțională a acestor fibre de origine diferită nu este elucidată.

Aria motorie are o organizare topografică bine definită, în sensul că excitarea anumitor regiuni produce contracția unei grupe limitate de mușchi, fapt demonstrat prin excitare electrică la început la cîini (Fritch și Hitzig) (1870) și apoi la maimuțe și la om. În felul acesta s-a stabilit că aria motorie, care se întinde frontal de la girusul cingular de pe fața medială a emisferelor și pînă în porțiunea laterală inferioară, comandă contracția musculaturii corpului într-o ordine bine definită. Astfel, în porțiunea învecinată a girusului cingulat este reprezentată musculatura degetelor de la picior, urmînd apoi în ordine glezna, iar pe fața superioară și laterală genunchiul, coapsa, umărul, cotul, mîna, degetele (mic, inelar, mediu, index, police), apoi gîtul, fruntea, pleoapele, fața, buzele, mandibula, limba, musculatura deglutiției și masticației (fig. 9.76). De notat că succesiunea este în general inversă față de musculatura feței, care este proiectată în poziție normală.

Musculatura corpului este reprezentată în aria motorie primară, și în sens antero-posterior, degetele mîinii, piciorului, buzele și limba fiind comandate prin scizura centrală.

Musculatura care are o importanță de corelație mai mare, ce necesită executarea unor mișcări mai fine, este reprezentată de o regiune corticală mai întinsă. Musculatura mîinii și a degetelor, de exemplu, cuprinde o zonă mai mare decît a degetelor de la picior, a gleznei sau a trunchiului.

Mișcările produse de excitarea ariei motorii primare sînt limitate la mușchi izolați, și nu la grupe musculare. În consecință, activitatea motorie nu este coordonată, organizată de această arie.

Aria 4 influențează și sistemul extrapiramidal avînd conexiuni cu corpul striat și cu nucleul roșu. Este conectată cu aria 6.

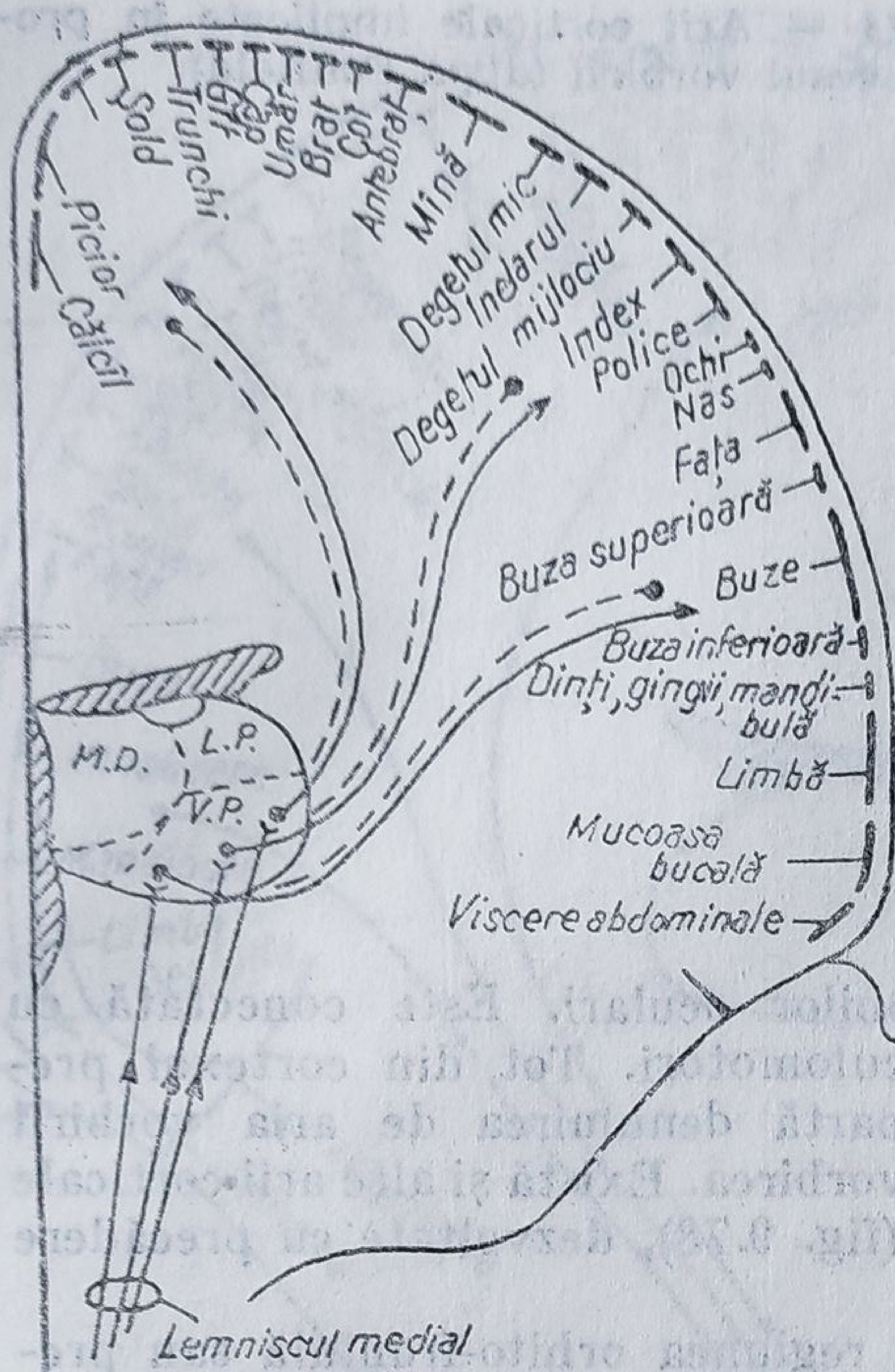


Fig. 9.76 — Secțiune prin girusul precentral (aria motorie primară) cu localizarea proiecțiilor motorii (după Penfield și Jasper).

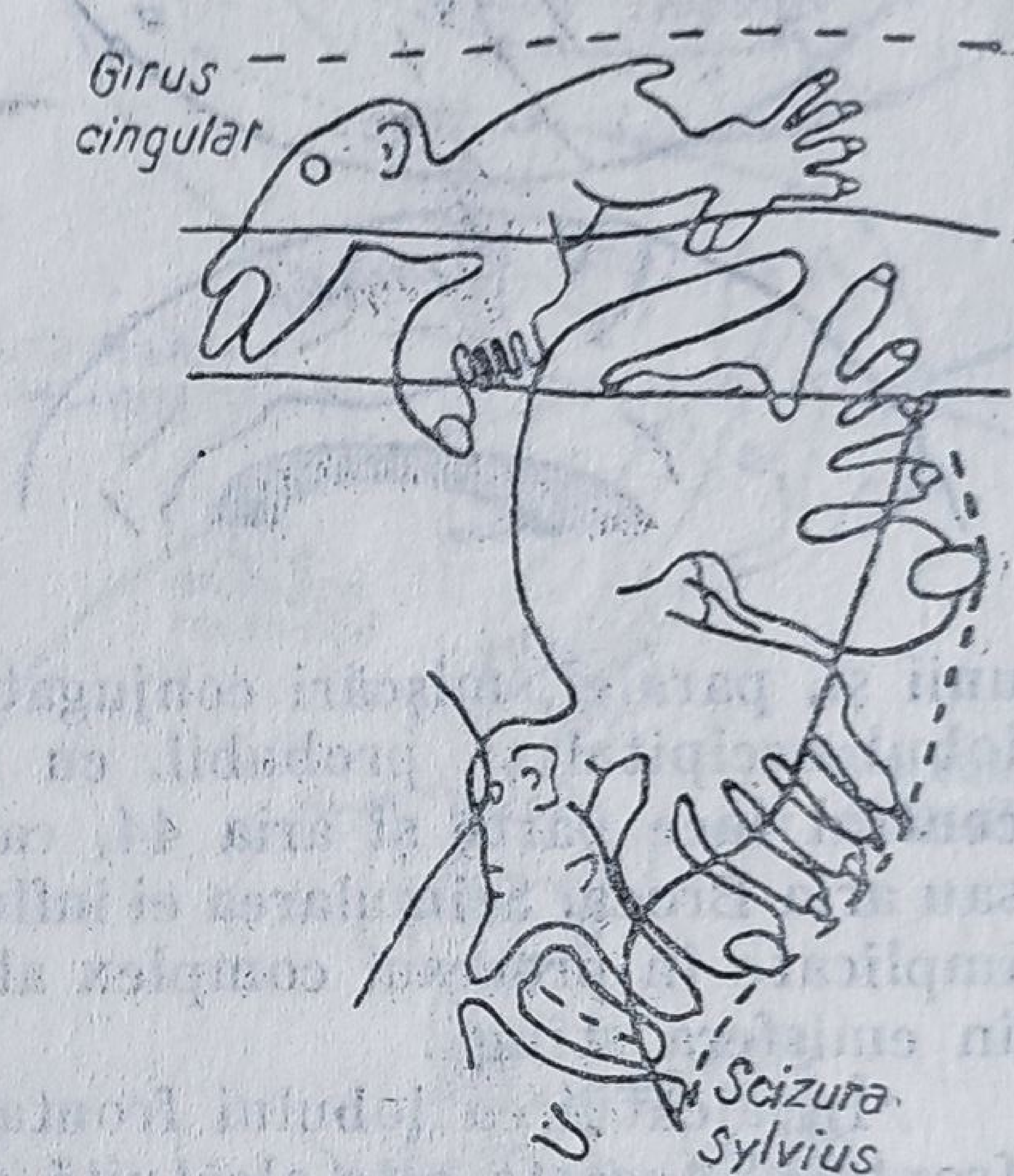


Fig. 9.77 — Organizarea somatotopă a zonei motorii principale și secundare.

Între părțile superioare ale ariilor 4 și 6 este situată aria 4s, care are rolul de a frîna activitatea ariei 4.

În afară de cea primară există și o arie motorie suplimentară (fig. 9.77), care se întinde pe suprafața mediană a emisferei, înaintea ariei primare. Excitarea ei produce reacții motorii posturale, care se mențin un timp și după încetarea excitației.

Aria premotorie (aria 6) este situată în fața ariei 4. Ea reprezintă extremitatea corticală a sistemului extrapiramidal. Este conectată descendent cu corpul striat, subtalamusul, nucleul roșu, substanța neagră și nucleii pontini. Are legături funcționale și structurale cu aria 4. Excitarea ei produce răspunsuri motorii care cuprind grupe de mușchi, producînd mișcări cu o finalitate definită, cu un caracter lent, care dispar după o secțiune între aria 6 și 4, ceea ce demonstrează că sînt executate cel puțin în parte prin intermediul ariei 4.

Excitarea ariei 6 provoacă și reacții vasomotorii cu caracter localizat, în funcție de raportul acesteia cu musculatura periferică.

În consecință, se poate considera că aria 6 coordonează activitatea impulsurilor din aria 4, care conferă excitației motorii un caracter mai adecvat motivației.

În fața ariei premotorii (6) se află cîmpul frontal al ochiului, sau aria 8. Excitarea nu este urmată de mișcări adversive ale capului și ochiului, clipit și lăcrimare. Extirparea ariei 8 determină întoarcerea capului de partea lezi-

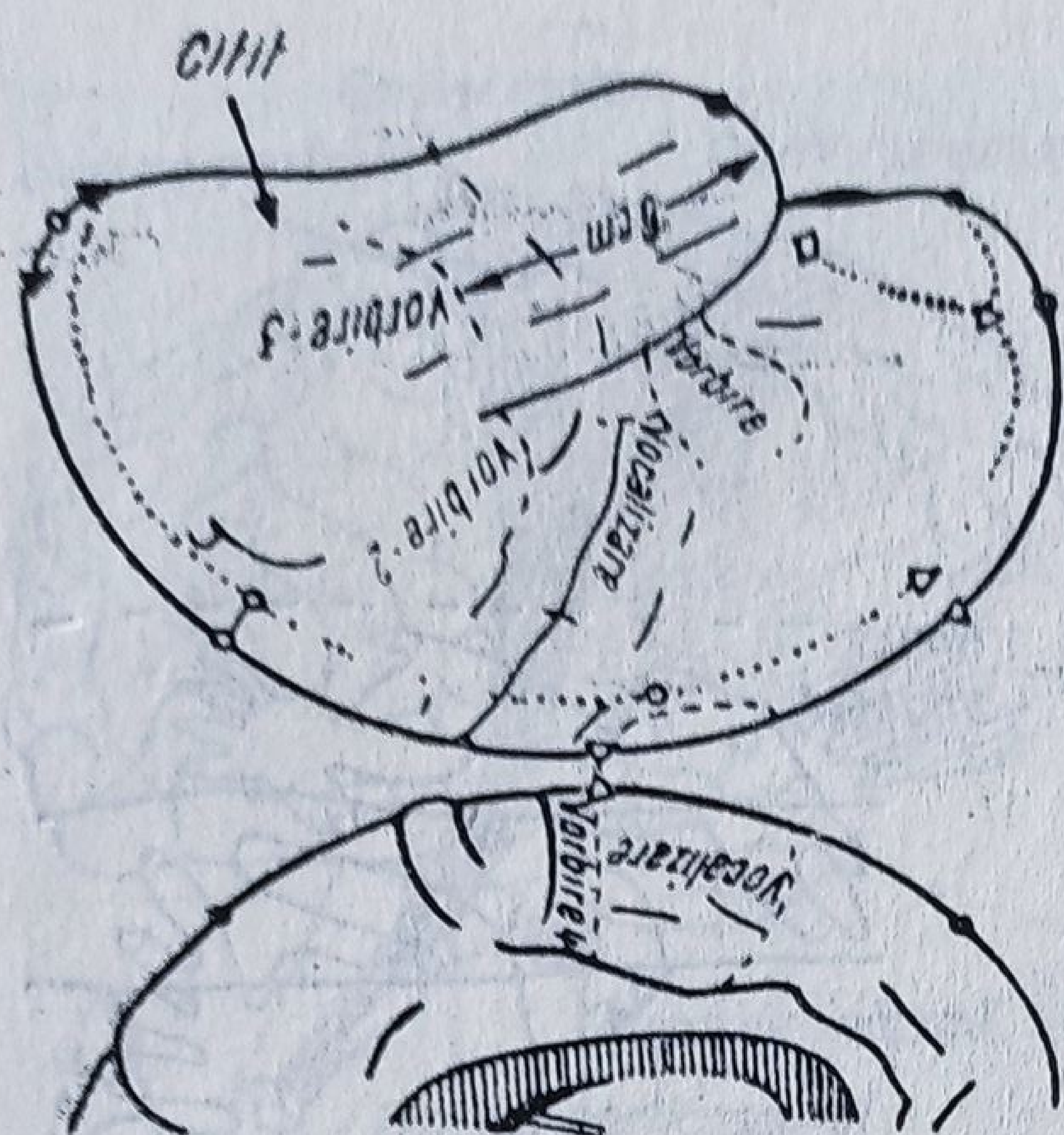


Fig. 9.78 — Arii corticale implicate în procesul vorbirii (după Penfield).

unii și, paralel, mișcări conjugate ale globilor oculari. Este conectată cu lobul occipital și, probabil, cu nucleii oculomotori. Tot din cortexul precentral face parte și aria 44, care mai poartă denumirea de aria vorbirii sau aria Broca. Stimularea ei influențează vorbirea. Există și alte arii corticale implicate în procesul complex al vorbirii (fig. 9.78), dezvoltate cu precădere în emisfera stîngă.

În alcătuirea lobului frontal intră și regiunea orbito-frontală sau prefrontală. Aceasta este alcătuită din ariile 9, 10, 11, 12, 13 și 14. Ariile 13 și 14 sînt raportate complet la suprafața orbitală, cu care vin în contact și ariile 10, 11 și 12.

Funcția ei este în mare parte vegetativă. Excitarea diferitelor zone din regiunea orbito-frontală provoacă reacții respiratorii, renale, circulatorii (modificări ale tensiunii arteriale) și gastro-intestinale.

Regiunea orbito-frontală are și o funcție de sinteză, intervenind în determinarea personalității morale și sociale. Extirparea ei nu provoacă modificări vizibile. Totuși, o observație mai atentă decelează modificări de personalitate, lipsa simțului măsurii, infatuarea, agresivitatea, megalomania, neliniștea, greutatea în planificare și organizare, ca și alterări morale, ca pierderea simțului de familie etc. Regiunea orbito-frontală este considerată a fi un sediu al capacității de sinteză, legată de inteligență.

LOBUL PARIETAL

Cea mai importantă regiune din lobul parietal este aria somestezică, situată în girusul postcentral (ariile 3, 1 și 2). Ca și aria motorie, se întinde de la girusul cingulat pînă la scizura Sylvius. În această ordine este reprezentată și sensibilitatea corpului, cu o dispoziție asemănătoare cu a proiecțiilor motorii. În apropiere de girusul cingulat este proiectată sensibilitatea degetelor de la picior, apoi în succesiune piciorul, gamba, coapsa, trunchiul, gîtul, brațul, cotul, mîna, degetele (mic, inelar, mediu, index, police), nasul, buzele, gingiile, limba, faringele și gura (fig. 9.79). Este de notat și în acest caz zona largă pe care o cuprinde reprezentarea sensibilității degetelor, buzelor și a limbii, în legătură cu facultatea discriminativă importantă pe care o reprezintă această proiecție.

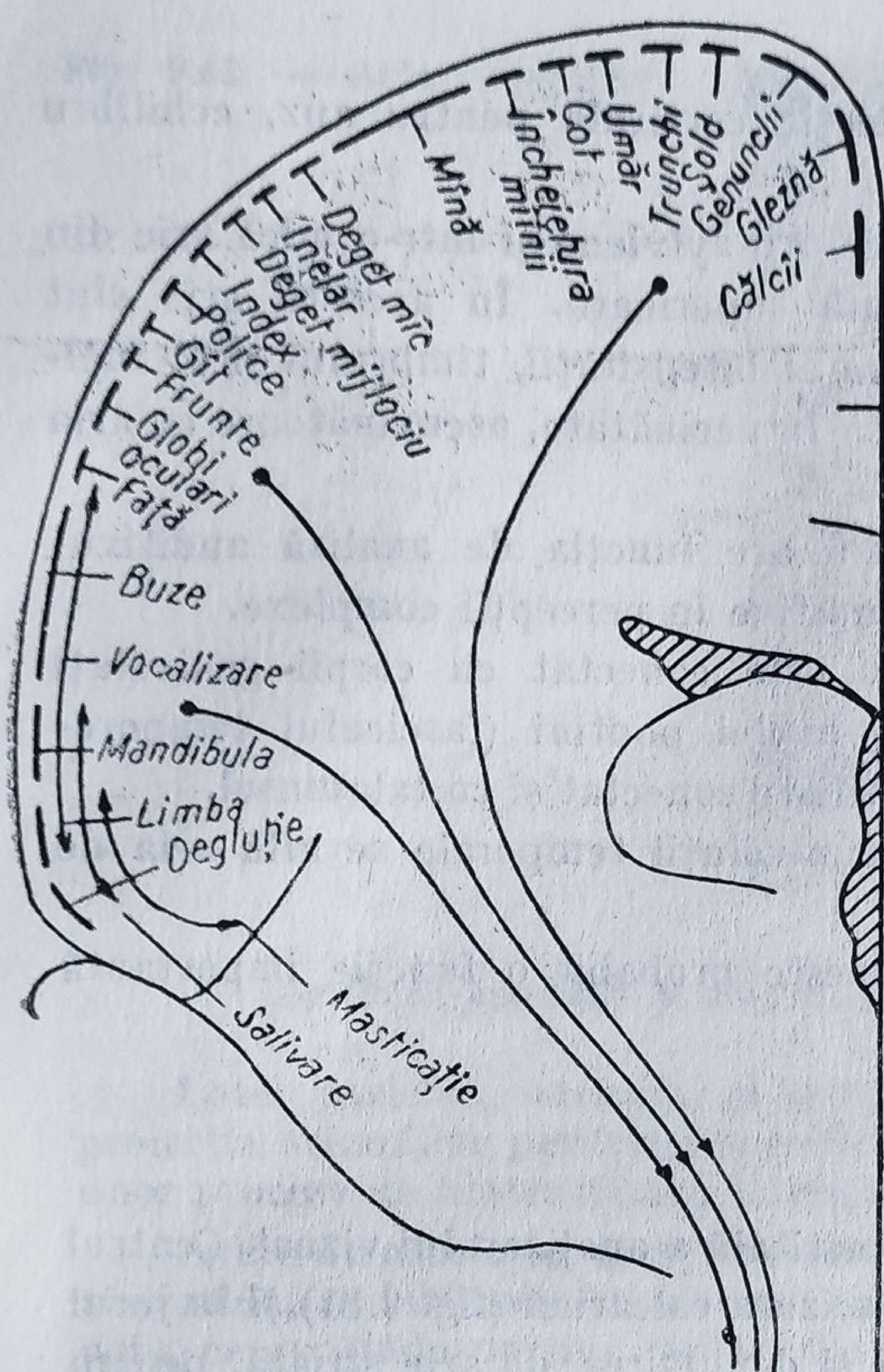


Fig. 9.79 — Girusul postcentral cu proiecțiile senzoriale.

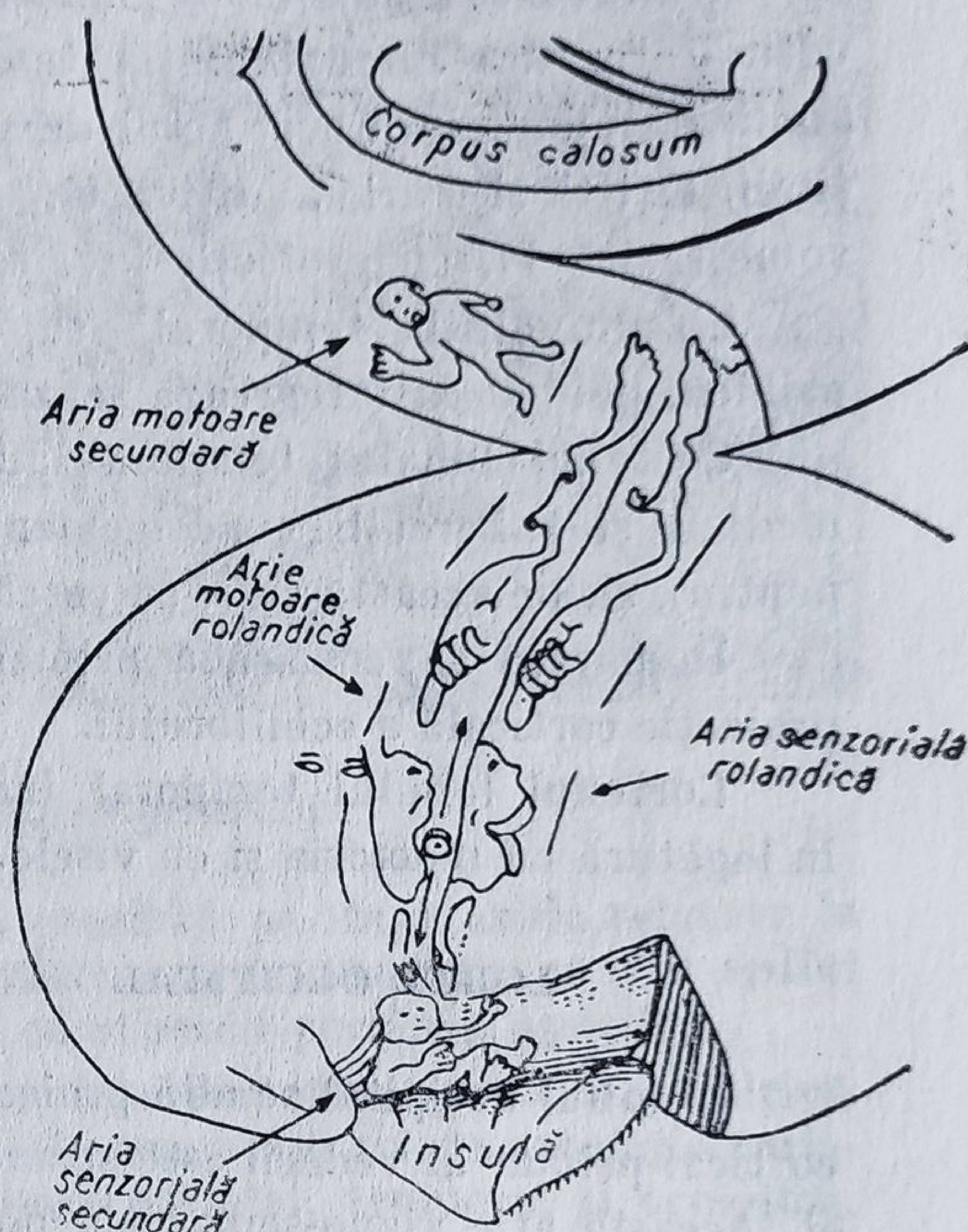


Fig. 9.80 — Ariile motorie și somestezice I și II (după Penfield).

Aria somestezică se află în vecinătatea ariei motorii, cu care este conectată funcțional. Stimularea girusului postcentral (a ariei somestezice) determină în 20% din cazuri răspunsuri motorii, iar stimularea ariei motorii este urmată uneori de reacții senzoriale. Aria motorie și cea senzorială sînt legate prin neuroni de asociație. Din aceste motive sînt considerate ca o unitate, sub denumirea de aria senzorio-motorie.

În afară de aria senzorială descrisă, cunoscută și sub denumirea de aria somestezică I, sau primară, există și o arie somestezică II (fig. 9.80), situată în peretele superior al scizurii Sylvius, în vecinătatea proiecției feței din aria I. Și în această arie, reprezantarea somatică este inversată în raport cu aria I, fața fiind proiectată în porțiunea externă a șanțului și piciorul în adînc. Unii pun această arie, considerată mai veche, în legătură cu sensibilitatea protopatică, aria somestezică I determinînd sensibilitatea epicritică. Aria somestezică primară analizează dimensiunile, forma, greutatea și poziția membrelor.

Cum s-a arătat, în porțiunea inferioară a ariei somestezice este proiectată limba. Aceasta este considerată a fi și aria corticală a gustului (Bornstein), fiind așezată în vecinătatea reprezentării corticale a mușchilor masticatori. Aria gustului se întinde și în șanțul sylvian.

LOBUL TEMPORAL

Conţine centrii senzoriali de proiecţie corticală pentru auz, echilibru şi miros.

Aria acustică se află în planşeul sciziurii sylviene şi într-o mică arie din vecinătate, din circumvoluţia temporală superioară. În această arie sînt analizate sunetele din punctul de vedere al intensităţii, timbrului şi al înălţimii. Există şi o arie auditivă II, situată în vecinătate, asemănătoare cu aria somestezică II, cu proiecţie inversată.

Circumvoluţia temporală superioară are funcţia de analiză auditivo-psihică, pentru că integrează senzaţii auditive în percepţii complexe.

Cortexul lobului temporal auditiv este conectat cu corpii geniculaţi mediali şi tuberculii cvadrigemeni cu nuclei pontini (fasciculul temporo-pontin), şi, pe această cale, cu cerebelul. Este conectat şi cu talamusul.

În partea superioară a primei circumvoluţii temporale se află aria de proiecţie corticală a echilibrului.

Cortexul lobului temporal îndeplineşte probabil o funcţie importantă în legătură cu memoria şi cu visele.

LOBUL OCCIPITAL

În lobul occipital se află proiecţia corticală a analizorului vizual. Centrul cortical primar al vederii este situat în scizura calcarină (fig. 9.81) şi în jurul ei. Această arie vizuo-senzorială poartă şi denumirea de arie striată, pentru că aici este vizibilă aria striată Gennari sau aria 17. În vecinătatea ariei striate se află aria 18, a doua arie vizuală, cu funcţie de integrare mai complexă a percepţiei vizuale. În faţa ariei 18 se află aria 19 sau cîmpul occipital al ochilor. Excitarea acestuia determină devierea ochilor spre partea opusă. Excitarea ariilor 18 şi 19 provoacă halucinaţii vizuale (imagini precise sau de fulger).

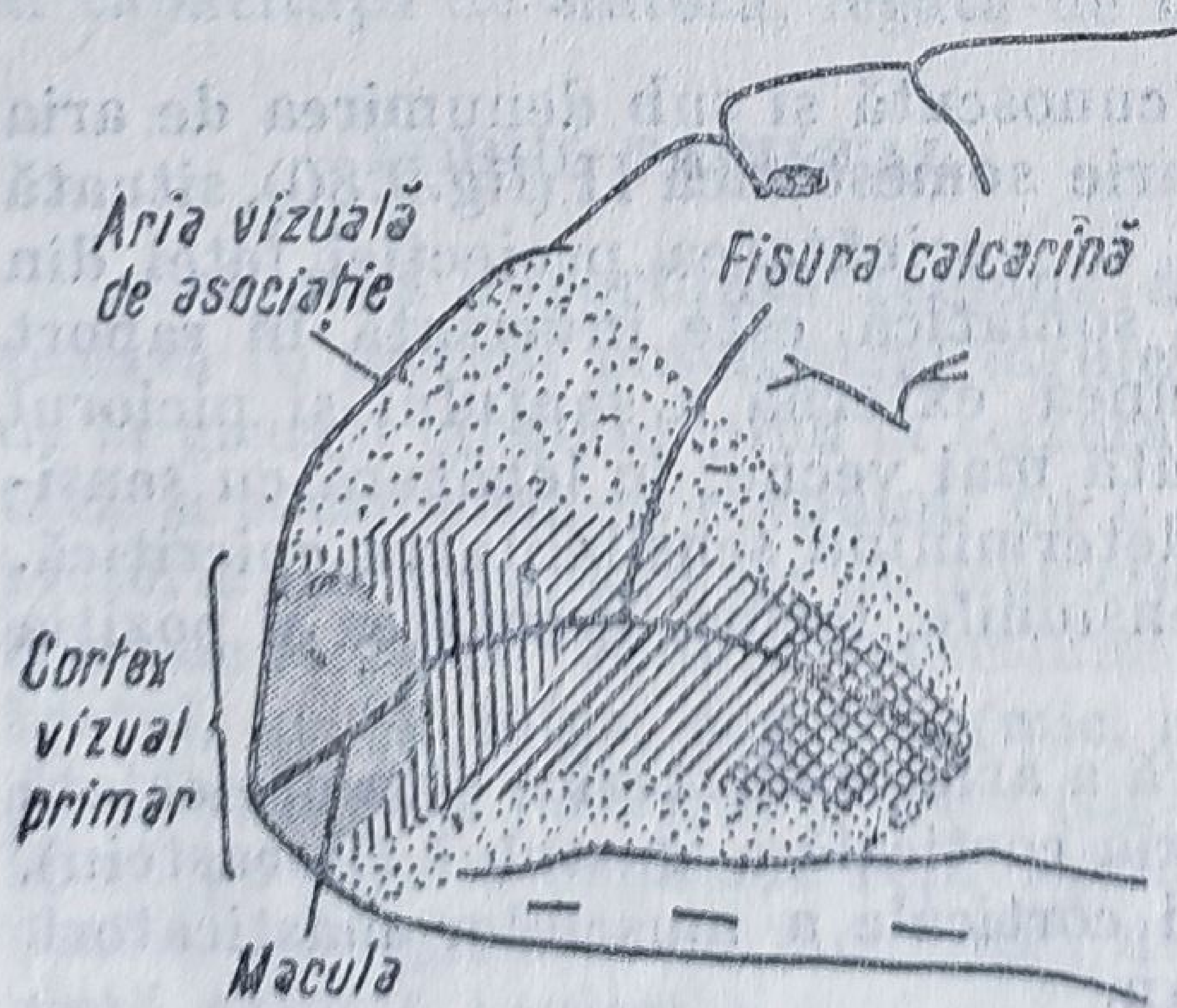
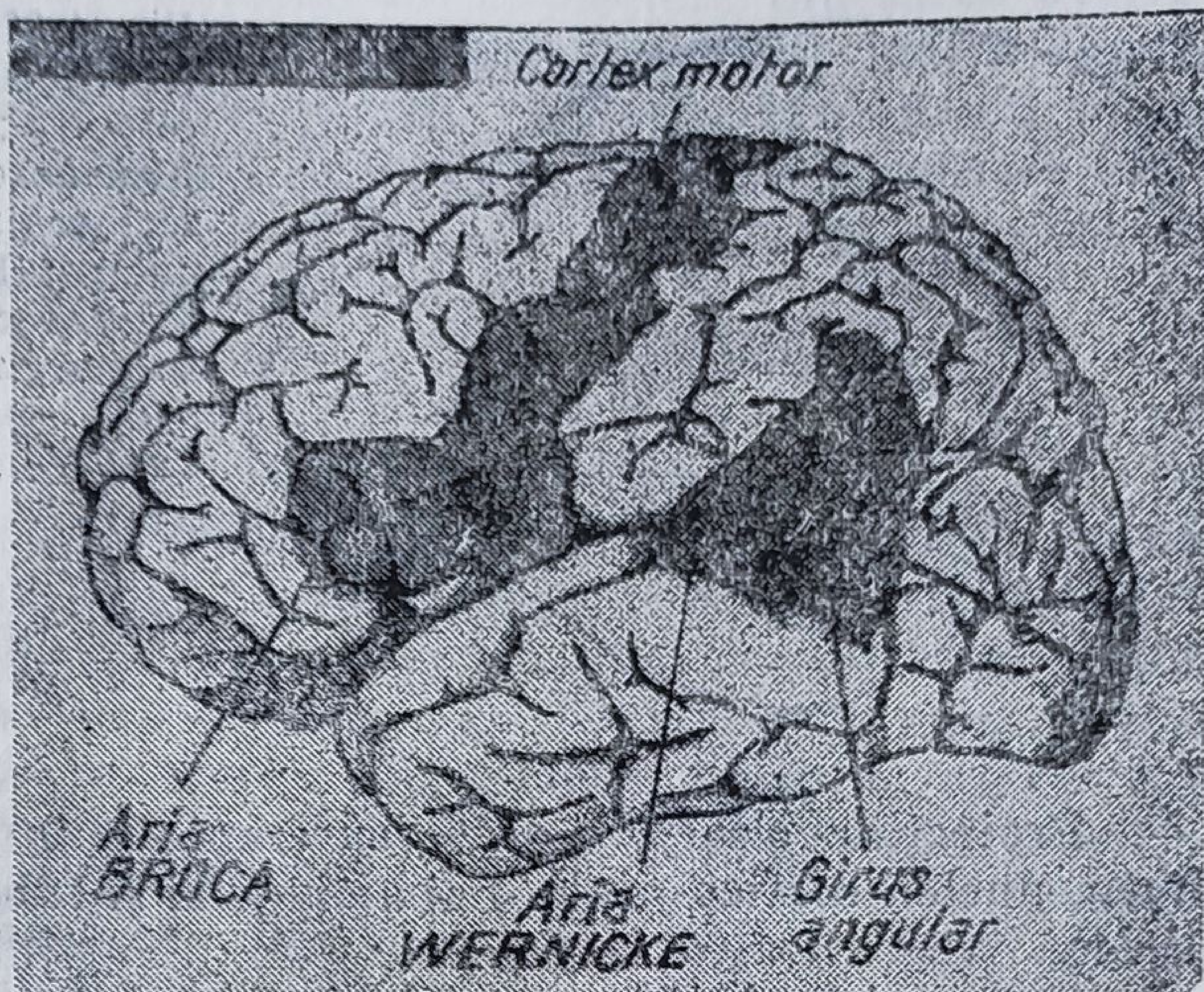


Fig. 9.81 — Centrul primar al vederii şi ariile vizuale de asociaţie.

Fig. 9.82 — Aria Wernicke.



Ariile de asociație și aria interpretativă generală

Lobii parietal, occipital și temporal prezintă pe lîngă ariile relatate la proiecția stimulilor periferici specifici și vaste arii de asociație ce sînt sediul unor procese de abstractizare în legătură cu stimulii periferici specifici.

Ariile de asociație, ce se mai numesc și interpretative somatică, auditivă și vizuală, se întîlnesc în aria interpretativă generală (aria de asociație terțiară), ce cuprinde porțiuni adiacente din lobii parietal, temporal și occipital. Această zonă interpretativă generală este mai dezvoltată în emisfera stîngă la dreptaci (9/10) și în cea dreaptă la stîngaci (1/10 din populație). Aria interpretativă generală este substratul unor importante funcții de analiză și de elaborare intelectuală. Este denumită din această cauză și zona gnostică sau a cunoașterii. Cuvintele rostite sau scrise își cîștigă aici semnificația. Afectarea ei le lipsește de mesaj. Participă și la memorizarea auditivă și vizuală, la ultima în special prin porțiunea girusului angular din această arie. Porțiunea ei temporală formează aria Wernicke (fig. 9.82). Aceasta împreună cu girusul angular sînt mult mai dezvoltate în emisfera dominantă (stîngă sau dreaptă) chiar de la naștere, ca și aria vorbirii (aria 44, Broca). În emisfera nedominantă aria Wernicke și alte formațiuni din aria interpretativă generală intervin în operațiile de interpretare și elaborare artistică, operație mai abstractă, referindu-se la „inteligența artistică", la discriminarea și creația artistică.

SISTEMUL LIMBIC

Lobul limbic corespunde vechiului rinencefal. Denumirea de rinencefal a fost înlocuită deoarece proiecția sensibilității olfactive este mai redusă decît s-a presupus inițial. Lobul limbic corespunde cu proiecția corticală a sistemului limbic. Sistemul limbic este alcătuit din alocortex, paleocortex, juxtalocortex și formațiuni subcorticale. Paleocortexul este format din bulbul și tuberculul olfactiv. Juxtalocortexul cu structură intermediară între alocortex și izocortex este format din girusul cingulat și cortexul obito-insulo-cingulat (fig. 9.83).

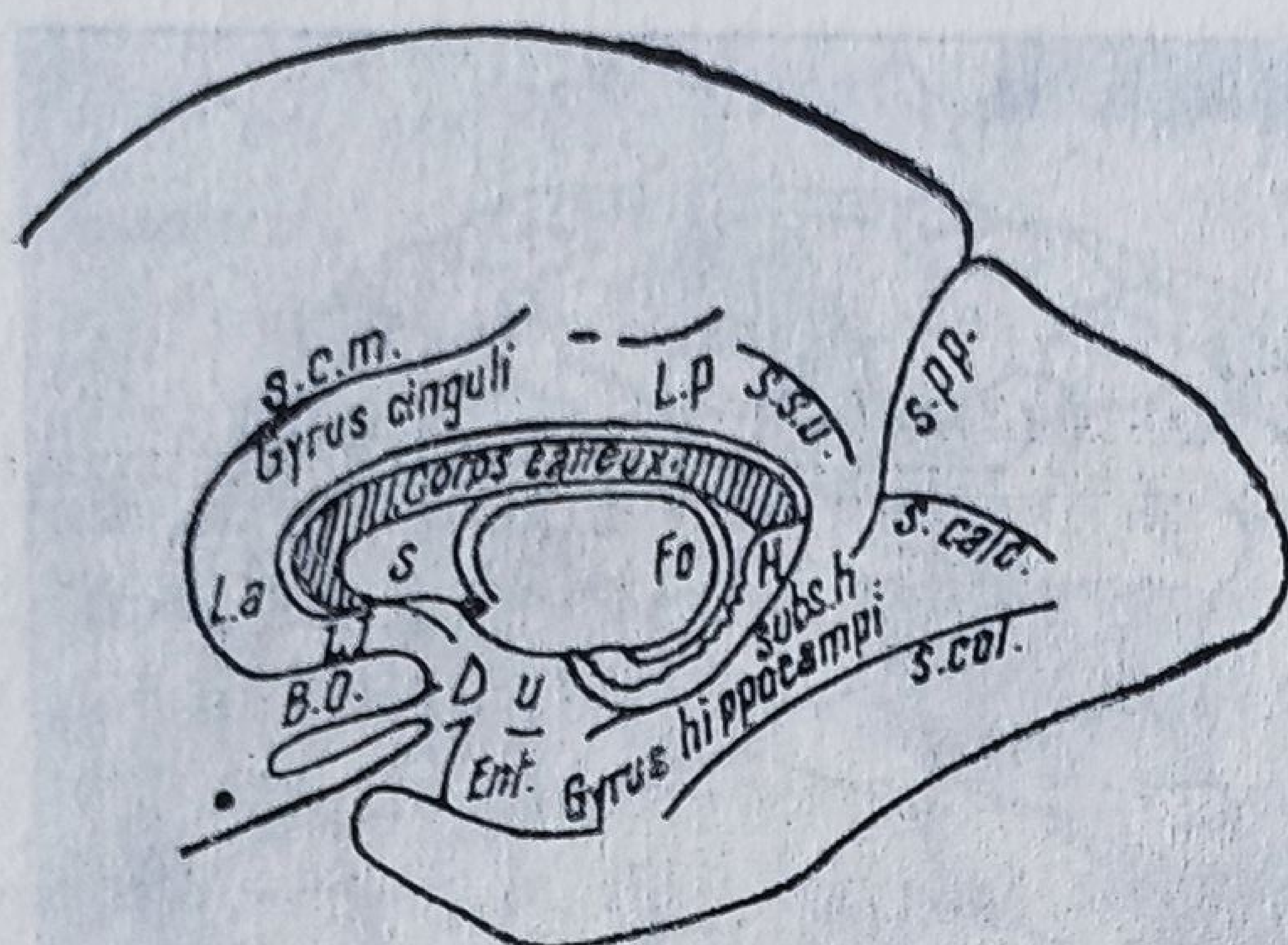


Fig. 9.83 — Morfologia sistemului limbic (rinencefalul) (după Morin). B.O. — bulb olfactiv ; F.O. — fornix ; L.a. — aria limbică anterioară ; L.P. — aria limbică posterioară ; S — septum pellucidum ; U — uncus ; Ent — aria entroială ; c.calc. — scizura calcarină ; s.c.m. — scizura caloso-marginală ; s.col. — scizura colaterală ; s.p.p. — scizura perpendiculară internă ; s.s.u. — scizura subparietală ; s.h. — șanțul hipocampului.

Proiecțiile olfactive sînt reprezentate în aria piriformă a lobului piriform, nucleii cortico-mediali ai amigdalei și tuberculul olfactiv (Le Gros Clark, 1974).

Sistemul limbic are un rol important în reacțiile emoționale și vegetative. Din acest punct de vedere alcătuiește cu hipotalamusul o unitate funcțională care determină comportamentul emoțional. S-a descris astfel „circuitul Papez", care include hipocampul, corpii mamilari, nucleul anterior al talamusului, cortexul cingulat, conectați prin fornix și tractul mamilo-talamic (fig. 9.84), care ar fi substratul structural al emoțiilor.

Cea mai importantă regiune pentru reacțiile emoționale a fost considerată inițial girusul cingulat (Papez, 1937). Experiențe efectuate prin ablație și excitație au arătat însă că această localizare nu poate fi considerată atît de strictă. Pe de altă parte, date uneori contradictorii nu permit o precizare destul de exactă a relațiilor dintre aceste zone și natura emoției pe care o comandă.

Leziuni provocate în nucleul amigdalian (la pisici), cortexul piriform și în structuri învecinate produc un comportament placid și hipersexualitate. Aceste experiențe demonstrează că paleocortexul acționează prin intermediul nucleului amigdalian, care inhibă centrii hipotalamici ai activității sexuale și stimulează relațiile agresive. Rezultatele obținute prin distrugerea amigdalei sînt contrare celor obținute prin ablația neocortexului.

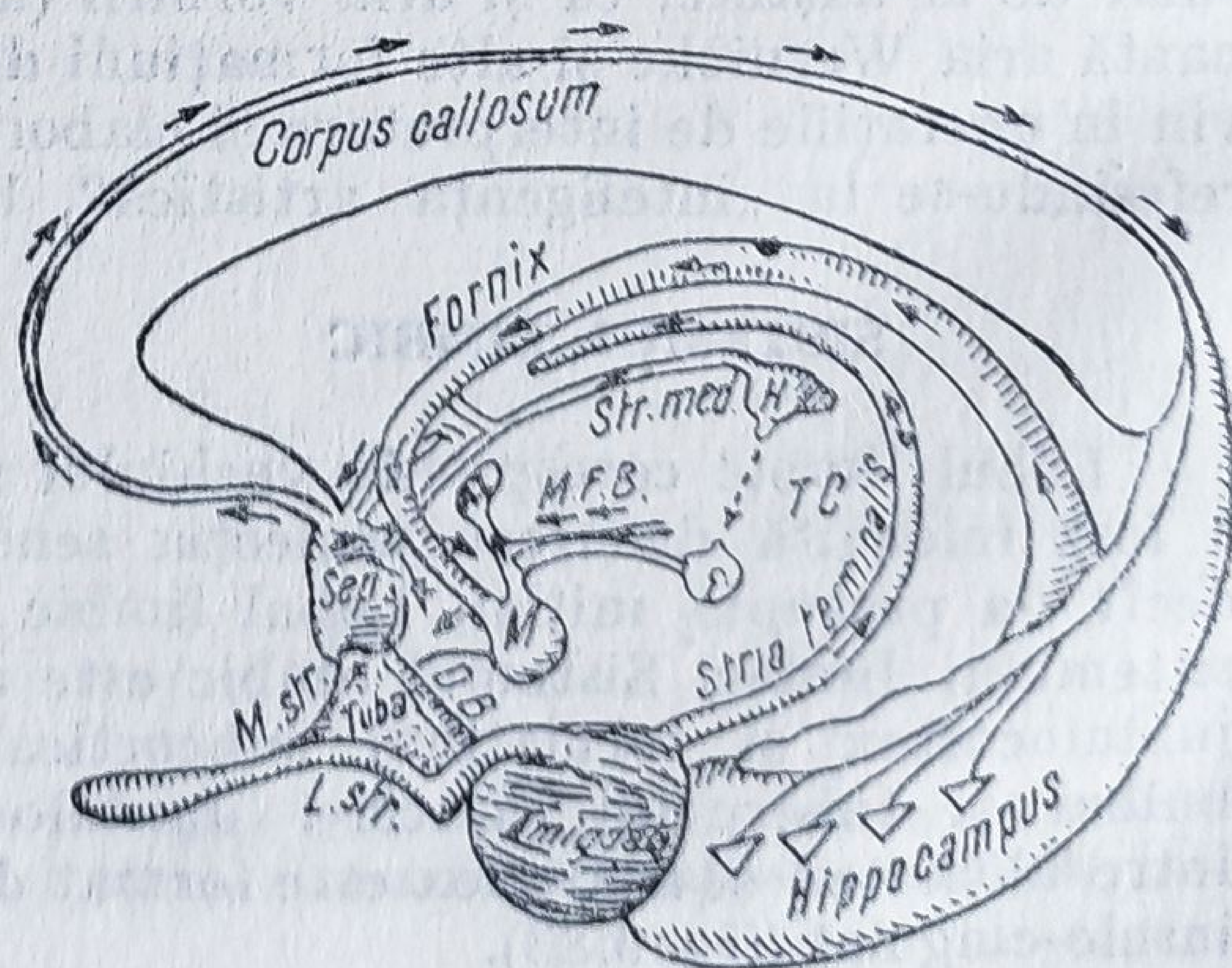


Fig. 9.84 — Conexiunile principale ale sistemului limbic (după Krieg, Ganong) : Str.Med. — stria medularis ; Tub. — Tuberculul olfactiv ; DB — banda diagonală Broca ; Sep — septum ; AT — nucleul anterior al talamusului ; M — corpii mamilari ; H — habenula ; MFB — fasciculul medial al creierului anterior ; M.Str., L. Str. — striile olfactive mediale și laterale.

Excitarea cortexului orbito-insulo-temporal determină înhibarea activității somatomotorii, trezire și creștere a atenției : animalul înalță capul, ochii se deschid și pupilele se dilată. De asemenea, se produc răspunsuri vagomimetice ca scădere a presiunii arteriale, creștere a motilității gastrice etc., care sînt abolite de secționarea vagală, astfel încît putem presupune că în zona corticală amintită este reprezentată proiecția corticală vagală.

Reflexele condiționate

Reflexele se împart în reflexe înnăscute sau necondiționate și reflexe dobîndite sau condiționate. Reflexele condiționate au fost descrise de Pavlov cu ocazia studierii glandelor salivare. Ele se formează în decursul existenței organismului și însumează experiența individuală. Au rolul de a pune în joc reacții adecvate la situații care se repetă, constituind astfel un proces de economie în funcția de adaptare a organismului la mediul extern și la modificările mediului intern. Ele se grefează pe reflexele înnăscute sau necondiționate.

Formarea reflexelor condiționate. Pentru studiul experimental al reflexelor condiționate se folosește o cameră izolată acustic, în care nu pot parveni decît excitanți controlați. Ele au fost studiate de Pavlov inițial pe glandele salivare, al căror canal excretor a fost exteriorizat, permițînd o apreciere cantitativă a unui proces cortical sau subcortical produs de diferiți excitanți. Intensitatea excitației se apreciază după numărul de picături de salivă. Pot fi studiate și alte organe efectoare.

Reflexul condiționat se formează prin asocierea unui excitant necondiționat cu unul la început indiferent. Excitantul indiferent devine prin repetarea asocierii condiționat. Termenul de indiferent se referă la reacția necondiționată aleasă și nu la importanța lui. De exemplu, un sunet este inițial indiferent pentru secreția salivară. Pe de altă parte, noțiunea de condiționat indică faptul că un anumit excitant (acustic, vizual, tactil) provoacă o reacție nespecifică, secreție salivară, de exemplu, în loc de o reacție de orientare.

Pentru a înțelege mai bine cum se formează reflexul condiționat să luăm exemplul unei experiențe efectuate de Pavlov. Unui cîine cu fistulă parotidiană aflat într-o cameră izolată i se administrează un excitant alimentar, care produce o secreție salivară (reacție necondiționată înnăscută). Aceasta este înregistrată cu ajutorul unui dispozitiv situat în afara camerei izolate (fig. 9.85). Dacă se administrează repetat un excitant indiferent (sunet, lumină), cu puțin înainte de excitantul alimentar, coincidența aceasta provoacă după un număr de asocieri un răspuns salivar. Sunetul sau lumina devin astfel un excitant condiționat al secreției salivare.

Excitantul condiționat poate deveni orice agent care excită un receptor, extero- sau interoreceptor.

Inhibiția corticală. În condiționare, rolul determinant îl îndeplinesc procesul de excitație și procesul de inhibiție. Și ultimul este un proces activ, cunoscînd un mecanism variat de producere. Inhibiția corticală a fost împărțită în inhibiție externă și internă, avînd drept criteriu focarul excitației condiționate.

Inhibiția externă constă în inhibiția unui reflex condiționat (R.C.) prin intervenția unui excitant străin față de el, de exemplu, un excitant nou care survine în timpul desfășurării unui reflex condiționat salivar produce diminuarea sau chiar dispariția răspunsului secretor. Reflexul de orientare față

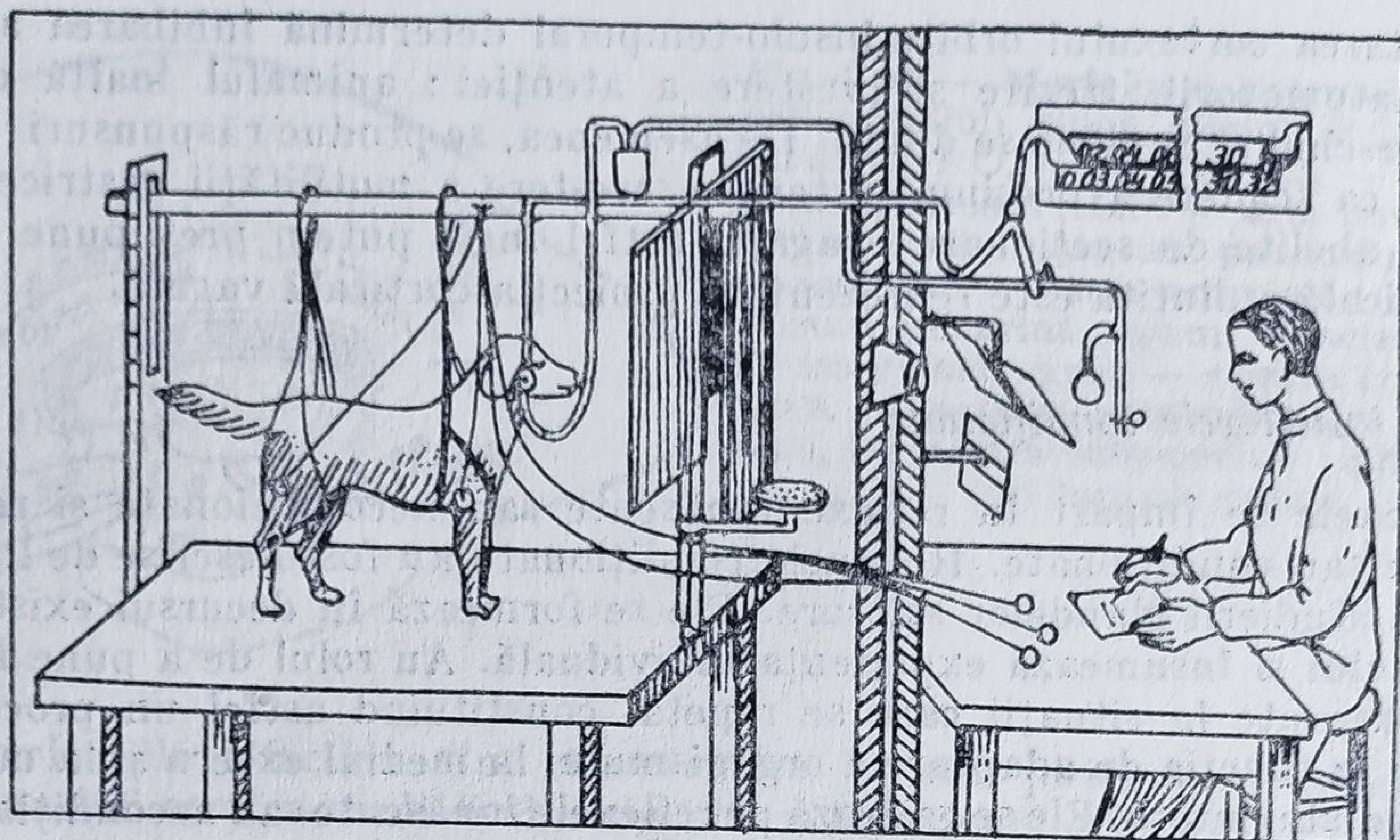


Fig. 9.85 — Instalația pentru studiul reflexelor condiționate (Starling și Evans).

de excitatorul nou inhibă reflexul condiționat. Dacă acesta se repetă reacția de orientare se stinge și nu mai influențează reacția condiționată. Focarul de excitație supraadăugată este în afara focarului reflexului condiționat, de unde și denumirea de inhibiție externă, care acționează printr-un mecanism de inducție negativă.

Inhibiția internă este numită astfel pentru că se produce în centrul nervos al reacției condiționate. Ea se împarte în inhibiție prin stingere, condiționată, prin întîrziere și diferențiere. Inhibiția prin *stingere* survine prin repetarea aceluiași excitant condiționat. Dacă acesta nu este întărit, efectul diminuă. Ștergerea se produce mai rapid dacă intervalul dintre experiențe este mai mic. După o pauză, reflexele condiționate se restabilesc. Inhibiția prin atingere poate fi înlăturată și prin adăugarea unui excitant nou, această inhibiție fiind un proces activ.

Dacă, concomitent cu un excitant condiționat, se intervine cu unul nou și asocierea se repetă, efectul condiționat diminuă. Excitantul nou cîștigă cu timpul proprietăți inhibitoare. Această inhibiție poartă denumirea de inhibiție *condiționată*.

Inhibiția de *întîrziere* intervine cînd intervalul dintre excitantul condiționat (la început indiferent) și cel necondiționat crește. Între excitantul condiționat și răspunsul condiționat apare o pauză. Ea poate fi înlăturată prin intervenția unui excitant suplimentar, ceea ce ne demonstrează prezența unui proces de inhibiție activă. Agentul inhibitor este în acest caz timpul, ceea ce demonstrează capacitatea creierului de a-l aprecia.

Inhibiția *de diferențiere* se dezvoltă cînd folosim excitanți asemănători și numai unul este întărit. La început răspunsul este generalizat, pentru ca apoi să apară strict în raport cu calitățile celui întîlnit. Diferențierea este un proces activ, pentru că se repercutează și asupra reacțiilor care urmează.

Un alt tip este inhibiția *supraliminară* (de protecție). Ea se produce, de exemplu, dacă se repetă prea mult un excitant condiționat sau dacă se

intervine cu un excitant prea puternic. Nu este o inhibiție elaborată ci înnăscută. Are un caracter de protecție.

Iradierea, concentrarea și inducția. Tot prin metoda reflexelor condiționate s-a pus în evidență și procesul de iradiere, concentrare și inducție corticală. *Iradierea* constă în împrăștierea excitației din zona stimulată, iar *concentrarea* în revenirea ei la limitele inițiale. *Inducția* constă în influențarea excitabilității într-un punct îndepărtat de cel stimulat sau inhibat. Efectul obținut la distanță poate fi de inducție pozitivă, realizat prin inhibiția inițială, sau negativă prin excitare. Un proces de inducție negativă stă la baza inhibiției externe, prin care excitarea unei zone străine de centrul reflexului condiționat îi provoacă diminuarea sau dispariția.

În scoarța emisferelor cerebrale au loc concomitent procese de excitație și inhibiție, de inducție, iradiere și concentrare, care se interferează, modificînd reactivitatea corticală. După expresia lui Pavlov — scoarța emisferelor cerebrale are în consecință un aspect de mozaic — împărțită în zone de reactivitate variată care se întrepătrund.

SOMNUL ȘI VEGHEA

După Pavlov somnul este o inhibiție iradiată pe întregul cortex, teorie fondată de faptul că o diferențiere foarte fină sau o solicitare reflex-condiționată îndelungată produce la cîine somn. Tot după Pavlov, hipnoza este o inhibiție corticală parțială. Este astfel un somn parțial. Deaferentarea senzorială produce somn. O asemenea explicație a genezei somnului concordă cu lucrări mai noi, prin care s-a demonstrat că în timpul somnului se produc modificări ale activității electrice corticale ce sînt datorate scăderii impulsurilor senzoriale prin sistemul reticulat activator (SRA) ascendent. În somn există o deaferentare acustică, optică, olfactivă, ca și interoceptivă și proprioceptivă, consecință a relaxării musculare, în urma căreia diminuă impulsurile de la tendoane, articulații și mușchi. Într-adevăr, somnul este favorizat de clinostatism, prin relaxarea musculară corespunzătoare.

Somnul are o stare fiziologică de inconștiență din care se revine la starea de veghe. Între starea de veghe și de somn se plasează somnolența. Veghea este de două feluri: atentă sau vigilă și difuză, liniștită, prima fiind caracterizată printr-o electroencefalogramă (ecg) cu unde asemănătoare celor beta, ultima printr-o ecg, pe care sînt prezente cu precădere unde alfa.

Pe baza electroencefalogramei (ecg) neocorticale și a altor formațiuni encefalice (S. R. mezencefalică, nuclei pontini, hipocamp ș.a.) somnul este mai bine cunoscut și analizat de Hans Berger, 1921. S-au distins pe această bază și pe alte criterii două feluri de somn (Aserinsky și Kleitman): somnul lent (profund, de unde delta) și somnul paradoxal (desincronizat), denumit astfel din cauza undelor beta care îl caracterizează, fiind astfel într-un fel o „stare de veghe în somn" (precum veghea atentă este o „veghe în veghe").

Somnul lent

Somnul lent ocupă 80% din timpul total. Este astfel denumit deoarece pe ecg într-un anumit stadiu apar unde lente de tip delta (1—3 Hz). După criterii ecg somnul lent se împarte în mai multe stadii.

Stadiul : I — ritmul alfa dispare cu intermitenţă ; II — ritmul alfa dispare total şi apar unde lente şi fusuri ce survin în rafale ; III — este prezent un ritm lent de unde delta şi fusuri ; IV — este prezent exclusiv ritmul delta.

În somnul lent tonusul muscular şi reflexele tendinoase sînt diminuate, este prezentă o mioză, frecvenţa cardiacă şi respiratorie sînt scăzute, secreţia gastrică este diminuată (dar activitatea motorie a stomacului este crescută) ş.a. Globii oculari prezintă mişcări lente pendulare. Pragul de trezire este scăzut. Nu apar vise.

Somnul lent este produs de abolirea sau diminuarea tonusului formaţiei reticulate mezencefalo-pontice, probabil în urma unor impulsuri inhibitoare corticofuge.

Electrocoagularea care distruge *nucleus ventricularis pontis oralis* exclude definitiv ecg de veghe, conferindu-i caracterul de somn.

Somnul paradoxal

Este un somn cu prag de trezire crescut. Ecg se caracterizează, cum s-a văzut, prin prezenţa unor unde frecvente şi de voltaj mic, paradoxale deoarece sînt caracteristice stării de veghe „atentă", cu frecvenţă asemănătoare celor beta, în pofida pragului crescut la trezire. Se mai numeşte somn REM, deoarece în timpul lui globii oculari prezintă mişcări rapide (*rapid eye movements*). Somnul paradoxal survine brusc pe un fond de somn lent, în faze de cîte 15—20 minute. Totalizează în decursul nopţii cca 100 min. Ocupă mai mult timp la copii şi mai puţin pe măsura înaintării în vîrstă. Este faza de somn în care apar visele, aspect ce rezultă din faptul că după trezirea din somnul paradoxal, care poate fi reperată după mişcările rapide ale globilor oculari sau după criterii eeg, acestea pot fi rememorate (în 80% din cazuri). Se mai numeşte şi somn oniric (oneiros, grec. = vis). Are rol deosebit în recuperarea oboselii, pe care absenţa lui o acumulează. I se acordă un rol şi în procesul de fixare în memorie a evenimentelor recente, în special a celor petrecute înainte de somn.

Filogenetic somnul paradoxal a apărut mai tîrziu, la mamifere. Carnivorele visează mai mult.

Reflexele tendinoase sînt abolite, iar musculatura este atonă.

Musculatura cefii este relaxată. Pupilele sînt miotice. Prezintă şi faze midriatice. Muşchii cefei sînt relaxaţi. Frecvenţa cardiacă şi respiraţia sînt oscilante ca şi tensiunea arterială, ce prezintă faze sporadice de căderi.

Mecanismele somnului şi veghei

După o teorie mai veche „pasivă", somnul apare ca rezultat al unei oboseli corticale. A fost explicat printr-o inhibiţie corticală care este însă un proces activ. La baza somnului stau însă mecanisme active ce includ anumite circuite neuronale. Starea de veghe este menţinută de sistemul reticulat activator. Undele lente de tip delta care apar în somnul lent provin din cortex în special din zona orbito-frontală, deoarece apar şi după o secţiune practicată între cortex şi talamus ce include şi sistemul talamic difuz din SRA. Cortexul are astfel un *pace-maker* electrogen propriu. La geneza somnului participă numeroase formaţiuni cerebrale. Importanţa lor este încă puţin cunoscută.

Ea poate fi dedusă din efectul unor leziuni clinice şi al unor secţiuni experimentale în encefal.

Se citează astfel cazul unei bolnave — Patricia Maguire — care a dormit cinci ani. Examenul anatomo-patologic a demonstrat existenţa unei leziuni în mezencefal şi punte (Richter şi Trant, 1940). De asemenea leziuni mezencefalice au fost descrise la bolnavi cu parasomnie (Jefferson, 1952).

Somnul a fost provocat experimental prin stimularea unor regiuni din hipotalamus sau nucleul caudat, descriindu-se în consecinţă diferiţi „centri ai somnului". Efectele obţinute pot fi puse pe seama unei influenţe indirecte de blocare, exercitată asupra sistemului activator ascendent.

Separarea mezencefalului de cortex produce somn ireversibil sau comă. O secţiune bulbo-medulară nu înlătură somnul. O secţiune pretrigeminală duce la dispariţia totală a somnului. Înseamnă că somnul este produs de impulsuri care parvin caudal de această secţiune. Rol în producerea somnului s-a atribuit unor arii ale nucleului fasciculului solitar şi nucleilor rafeului trunchiului cerebral. Pe de altă parte stimularea cu frecvenţă joasă a sistemului talamic difuz determină pe ecg apariţia unor fusuri de somn şi o stare de somnolenţă. Înlăturarea lui este urmată de dispariţia fusurilor. Are deci rol în stimularea somnului lent, sesizat încă de Pavlov care l-a calificat ca „centrul de inhibiţie internă", care colectează impulsurile inhibitoare ale activităţii corticale. Stimulii din hipocamp şi din hipotalamusul anterior pot provoca somnolenţă. Relaţiile între toate aceste formaţiuni implicate în geneza somnului nu sînt încă bine cunoscute.

În somnul paradoxal un rol este deţinut de descărcări repetitive de voltaj înalt ponto-geniculo-occipitale cu origine în structuri simetrice din regiunea dorso-laterală a protuberanţei. Acestea sînt inhibate de impulsuri învecinate din rafeul median şi din *locus coeruleus*. Apar dacă aceste structuri inhibitoare sînt înlăturate. Excitaţiile de somn paradoxal sînt transmise şi sistemelor piramidal şi extrapiramidal, ceea ce explică poate apariţia mişcărilor rapide ale globilor oculari (REM), datorită conexiunilor cu nucleii oculomotori şi a unor mişcări bruşte ale membrelor ce pot fi surprinse în somnul paradoxal pe fondul unei atonii musculare. Stimulii dorso-laterali pretuberenţiali sînt transmişi şi SR din mezencefal şi unor formaţiuni corticotalamice, implicate şi ele în somn, ca şi în hipocamp. Această din urmă relaţie poate explica activitatea onirică din somnul paradoxal. Atonia musculară poate avea la bază conexiuni cu formaţiunea reticulată descendentă inhibitoare a motoneuronilor spinali.

Neuromediatorii implicaţi în somn şi veghe. Sînt mai puţin cunoscuţi. Este implicată ca neuromediator în special serotonina, cu rol în apariţia somnului lent. Ea provine din axoni ai neuronilor cu somă în rafeul median. Pe de altă parte fascicule noradrenergice sau adrenergice şi dopaminergice ce provin din *locus coeruleus* produc trezire corticală prin conexiuni cu SRA.

Necesitatea de somn variază după specie, vîrstă şi individ. La om programul normal de somn este de 7—8 ore din 24, restul de timp fiind împărţit, rezonabil, în 8 ore de activitate şi 8 de odihnă. La nou-născut somnul este mai prelungit. În primele săptămîni este treaz pe perioade de 2—3 ore. Durata somnului se scurtează apoi în funcţie de vîrstă. Vîrstnicii dorm mai puţin.

Bioritmul somnului depinde de prezenţa unui orologiu biologic situat în nucleul suprachiasmatic şi în alte formaţiuni encefalice, ce programează

și o ritmicitate a secreției endocrine (vezi epifiza). Succesiunea dintre somn și veghe este unul dintre cele mai importante bioritmuri și totodată o cauză a lor. Ea este influențată de educație, prin reflexe condiționate la timp bazate pe calitatea SN de a măsura timpul. Programul de somn și veghe este modelat astfel de obișnuință.

Prin izolare completă într-un mediu fără iluminare naturală, ritmul diurnal de somn se menține, prezentînd o tendință de alungire a perioadei diurnale cu aproximativ pînă la o oră, cum s-a constatat pe subiecți izolați în peșteri, lipsiți de ceas.

Orologiul biologic prin care se alternează veghea și somnul evoluează paralel cu alți parametri funcționali. Ritmul biologic al somnului este perturbat de ergoritmul impus de o activitate în schimbul de noapte. Programarea muncii după un anumit număr de zile în schimburi de noapte este o problemă de fiziologie a muncii. După cca 7 zile apare o restructurare a ritmurilor biologice în conformitate cu noul orar. Reprogramarea endogenă a orelor de somn apare și în legătură cu deplasarea prin mijloace rapide de transport de pe un meridian pe altul.

Somul are un rol protector, fiind o inhibiție corticală de protecție. Reface reactivitatea corticală și echilibrează psihicul. Din ultimul punct de vedere se acordă o importanță deosebită viselor, care ar fi necesare sănătății psihice, ca și somnul. REM intervine în memorizare. Somnul are și un efect vegetativ trofico-anabolizant.

ELECTROENCEFALOGRAMA

Activitatea scoarței emisferelor cerebrale este caracterizată prin potențiale electrice care pot fi culese direct de pe scoarță (electrocorticogramă) sau prin electrozi plasați pe craniu (electroencefalograma) (Berger, 1929). Pentru înregistrarea curenților corticali de acțiune se folosesc amplificatori, deoarece potențialele sînt foarte mici, de ordinul zecilor de microvolți.

Pe electroencefalogramă se descriu diferite tipuri de unde, în funcție de frecvența și amplitudinea lor. Între frecvență și amplitudine există o relație inversă: cu cît este mai mare amplitudinea, cu atît este mai mică frecvența.

S-au descris astfel unde alfa, cu frecvență de 8—15 c/sec și amplitudine medie de 50 de microvolți, unde beta cu frecvență de 14—30 c/sec și cu amplitudinea de 5—30 microvolți, unde theta, cu frecvență de 4—7 c/sec și cu amplitudinea de 30—40 de microvolți, și unde delta cu o frecvență mai mică (0,3—3 c/sec).

Ritmul alfa este prezent în stare de veghe și repaus senzorial. Este „blocat" prin deschiderea ochilor (fig. 9.86), printr-o reacție de „trezire" chiar dacă subiectul se află în întuneric, ceea ce înseamnă că nu este determinat exclusiv de stimul luminos.

Ritmul alfa dispare în somn, fiind înlocuit cu unde mai lente și neregulate (fig. 9.87), care se întîlnesc și după unele anestezii și în comă. În stare de veghe, excitațiile, cum sînt cele vizuale amintite, acustice sau de altă natură senzorială, sau concentrarea atenției (veghea „atentă") duc la înlocuirea ritmului alfa cu ritm beta, cu frecvență mai mare și amplitudine mai joasă, practic o reacție denumită „de blocare" a ritmului alfa, de trezire sau de desincronizare, realizată prin intermediul formațiunii reticulate:

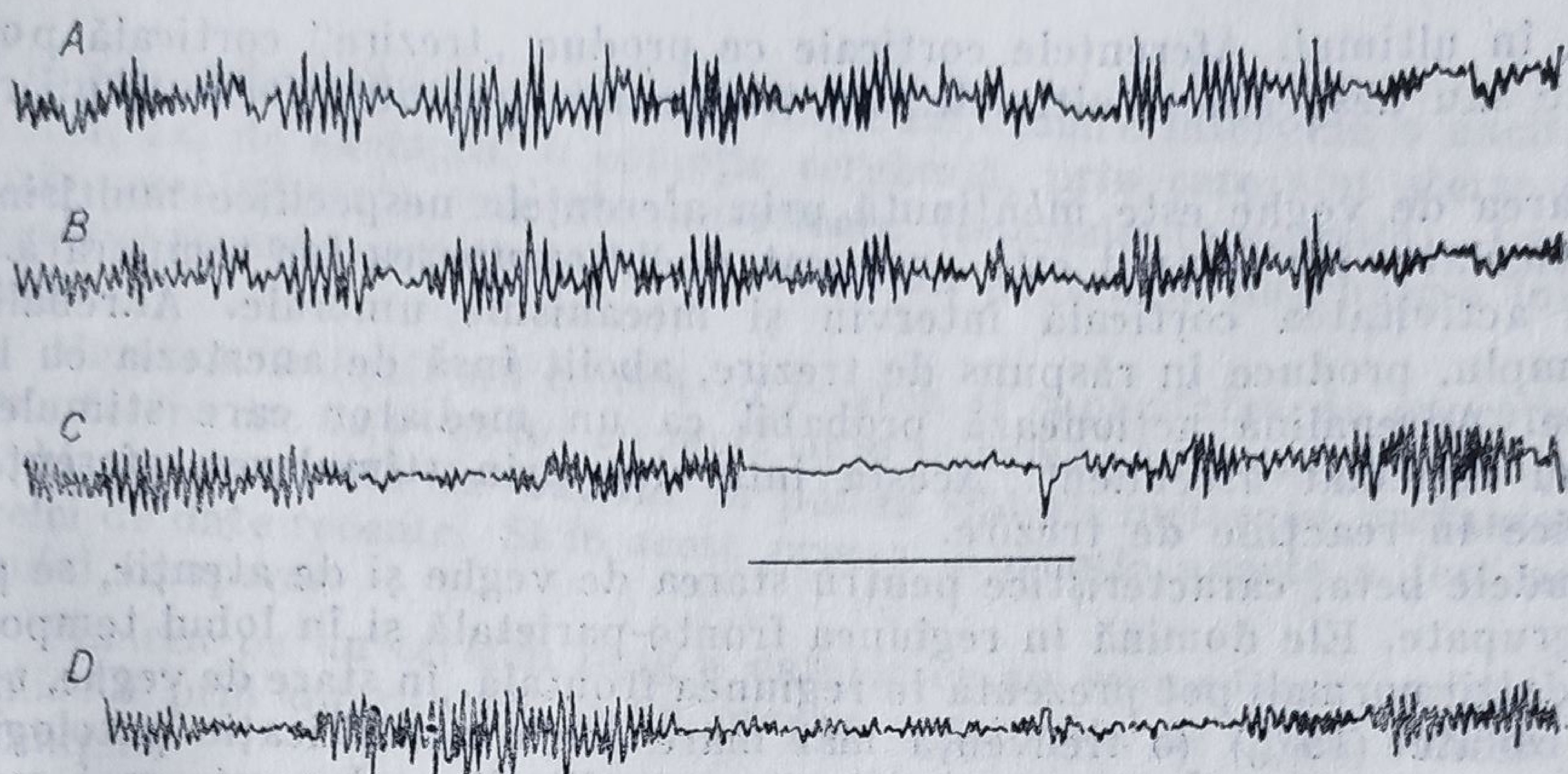


Fig. 9.86 — Ritm alfa occipital și reacție de blocaj. A, B — subiect cu ochii închiși ; C — linia marchează deschiderea ochilor (reacție de trezire) ; D — în întuneric complet, subiectul deschide ochii și încearcă să vadă = blocaj incomplet.

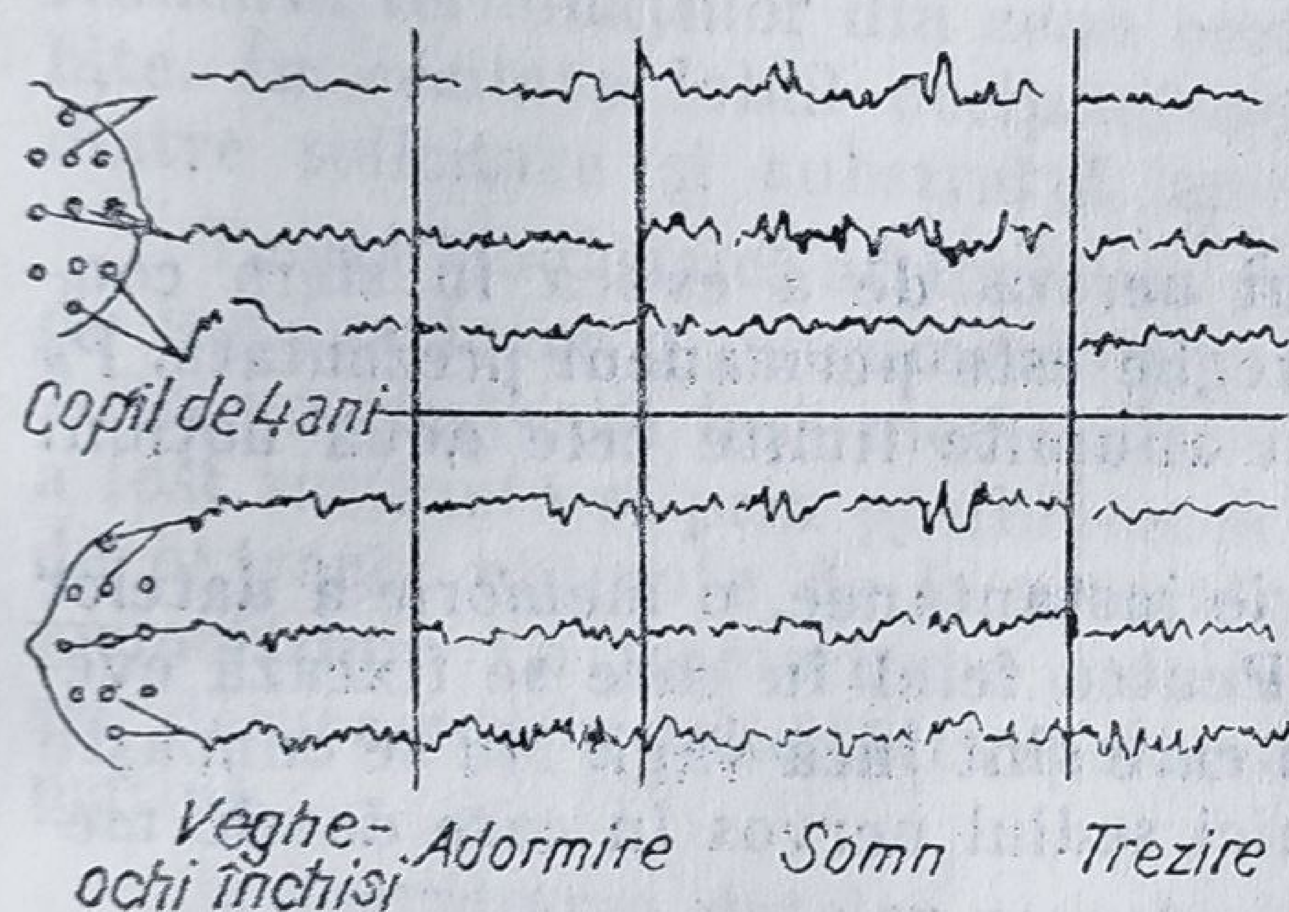


Fig. 9.87 — Electroencefalogramă de somn (după Morin).

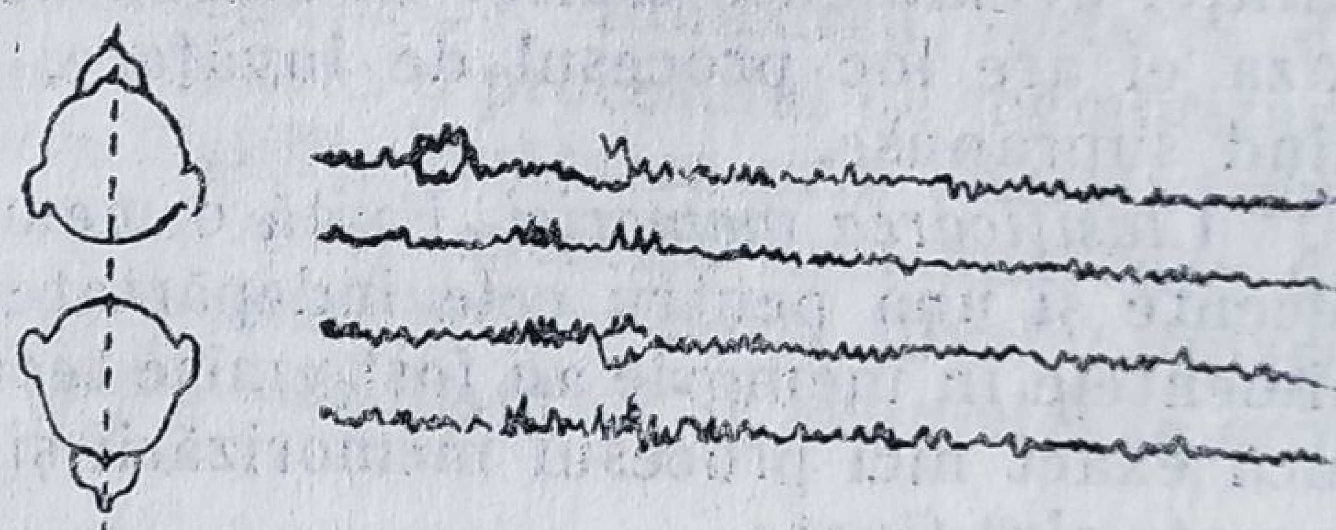


Fig. 9.88 — Pisică cu „encefal izolat". Excitarea formațiunii reticulate (linia orizontală) provoacă desincronizare (după Morin).

stimularea electrică a formațiunii reticulate cu o frecvență înaltă trezește din somn sau înlocuiește undele lente de anestezie cu unde rapide și puțin ample.

Relația activității electrice corticale cu sistemul senzorial a fost demonstrată de Bremer (1937), care a arătat că secționarea trunchiului cerebral între coliculii anteriori și posteriori, îndărătul nucleului celui de al treilea nerv cranian, preparat denumit creier izolat, produce o electroencefalogramă tipică de somn. O secțiune la un nivel inferior, cu păstrarea intactă a nucleului trigemenului (preparat denumit encefal izolat) (fig. 9.88) nu alterează aspectul caracteristic al electroencefalogramei de veghe. Acest comportament diferit se explică prin deaferentarea senzorială, cu excepția aferențelor optice și olfative, în primul caz, și prin persistența aferențelor bogate trige-

minale, în ultimul. Aferențele corticale ce produc „trezire" corticală pot fi specifice sau nespecifice, ultimele fiin tdransmise pe calea formațiunii reticulate.

Starea de veghe este menținută prin aferențele nespecifice multisinaptice reticulate, iar somnul este provocat de întreruperea lor temporară.

În activitatea corticală intervin și mecanisme umorale. Adrenalina, de exemplu, produce în răspuns de trezire, abolit însă de anestezia cu barbiturice. Adrenalina acționează probabil ca un mediator care stimulează sistemul reticulat ascendent. Acesta intervine prin stimularea aferențelor periferice în reacțiile de trezire.

Undele beta, caracteristice pentru starea de veghe și de atenție, se prezintă grupate. Ele domină în regiunea fronto-parietală și în lobul temporal.

Adulții normali pot prezenta în regiunea frontală, în stare de veghe, unde theta izolate (15%) (o frecvență mai mare are o semnificație patologică) și delta mai ample. În cazuri patologice, amplitudinea lor este mai mare. Undele theta și delta apar în somnul profund. Ele sînt normal prezentate pe electroencefalograma sugarului treaz. În epilepsie apar unde ample, sub formă de complexe vîrf-undă, după care se poate aprecia atît gravitatea leziunii cît și localizarea procesului patologic.

MEMORIA ȘI ÎNVĂȚAREA

Memoria este proprietatea sistemului nervos de a evoca în sfera conștiinței evenimente trăite. În starea de veghe este permanent prezentată. Pe baza ei are loc procesul de învățare, în anumite limite cele două noțiuni fiind suprapuse.

Clasificarea memoriei. Exită o memorie instantanee, o memorie a datelor recente și una pentru cele îndepărtate. Pentru felul în care se fixează evenimentele în memorie au fost emise teorii care sînt încă vagi. Nu se cunoaște încă exact nici procesul memorizării și nici sediul nervos în care datele memorate sînt fixate.

Memoria instantanee este capacitatea sistemului nervos de a înregistra și reproduce evenimente imediate, impresii sau imagini care au avut loc sau care au fost înregistrate conștient sau nu înainte cu cîteva secunde sau minute. De exemplu, după căutarea unui asterix privirea recade asupra locului în care citirea a fost întreruptă. Memoria instantanee involuează cu înaintarea în vîrstă, dispariția ei fiind un atribut al senilității.

Pentru explicarea mecanismului prin care se fixează memoria instantanee, au fost propuse mai multe teorii. Prin teoria circuitelor reverberante se presupune că un stimul cortical este transmis unor zone care la rîndul lor stimulează din nou cortexul, proces care se repetă, stingîndu-se lent, în funcție și de intervenția unor excitanți suplimentari. În circumstanțe favorabile acest proces poate fi întreținut mai mult. O altă explicație a fost dată prin modificarea potențialelor de membrană sinaptice sau a proprietăților terminațiilor neuronale presinaptice, adică prin facilitare sinaptică.

Memoria datelor *recente* constă în capacitatea reproducerii evenimentelor petrecute cu 15—16 minute înainte. Engrama (en + gramma = înscriere) acestora se fixează printr-un proces ce necesită un anumit timp. Dovada necesității de prelucrare în timp a procesului de fixare este faptul

că el este întrerupt dacă imediat după imprimare intervine o excitaţie puternică, ca, de exemplu, o comoţie cerebrală, prin care sînt şterse din memorie evenimentele recente anterioare (amnezie retrogradă). La fixarea memoriei recente contribuie lobul temporal, pentru că distrugerea lui o afectează.

Memoria *îndepărtată* constă în fixarea şi capacitatea de evocare a evenimentelor care au avut loc cu mult timp în urmă. Aceasta este bine păstrată şi chiar accentuată la bătrîni în pofida slăbirii memoriei instantaneee şi a celei de date recente. Şi în acest proces o atenţie aparte a fost acordată lobului temporar.

Fixarea pe un termen lung a datelor ce au impresionat cortexul a fost explicată prin diferite căi. S-au propus argumente de ordin morfologic sau biochimic.

Astfel, cu toate că numărul neuronilor descreşte cu vîrsta, fibrele ce se termină pe neuronii corticali cresc. Această creştere a fost pusă în legătură cu o solicitare repetată şi cu fixarea evenimetelor neuronale. Numărul terminaţiilor neuronale sinaptice creşte în zonele ce sînt mai solicitate iar lipsa de exerciţiu le diminuă. Cortexul celor ce nu-şi exercită memoria se subţiază. Numărul terminaţiilor din zona occipitală scade la animalele care au fost orbite. În cecitate lobul occipital este atrofic, ceea ce demonstrază legătura dintre solicitare şi substratul morfologic.

Teoria biochimică atribuie un rol aparte ARN-ului mesager în procesul de înmagazinare a evenimentelor cerebrale (Ungar). Inhibarea sintezei de ARN nu afectează însă memoria. O bază chimică a procesului de memorizare a fost susţinută şi prin posibilitatea de a facilita învăţarea prin administrare de extracte obţinute de la animale supuse unor exerciţii asemănătoare de memorizare. La memorizare contribuie procese chimice de la nivelul sinapsei, deoarece prin solicitări repetate în soma subsinaptică se acumulează cromatină.

În memorarea datelor recente un rol a fost atribuit şi nevrogliei.

În procesul de înmagazinare a datelor în memorie un rol îl deţin conexiunile între emisferele cerebrale prin corpul calos. Astfel, o secţiune longitudinală în corpul calos şi chiasma optică înlătură posibilitatea de a recunoaşte cu un ochi un obiect dacă acesta a fost văzut exclusiv cu celălalt ochi. Dacă este însă secţionată chiasma optică, dar corpul calos rămîne intact, recunoaşterea are loc probabil datorită conexiunilor simetrice dintre centrii talamici şi ai formaţiei reticulate. Deci prin corpul calos este transmisă o informaţie de la o emisferă la alta. Este de menţionat că secţionarea corpului calos nu afectează evident alte facultăţi psihice şi nici nu produce modificări ale testelor psihologice uzuale.

În memoria faptelor recente sînt implicate formaţiuni ale circuitului Papez (hipocamp, fornix, corpii mamilari, talamus, girusul cingulat). Lezarea unor componente din structura lui realizează sindromul Korsakoff, caracterizat prin afectarea memoriei anterograde, a fixării evenimentelor care au urmat accidentului cauzal, fără ca memorarea datelor anterioare să fie alterată.

45 — Fiziologie — cd. 127

Cortexul intervine atît în memorarea evenimentelor imediate, cît şi în consolidarea lor. Fixarea reflexelor condiţionate ce este un act de memorare este dependentă de integritatea cortexului aferent, a celui auditiv pentru cele auditive, a celui vizual pentru cele vizuale. Distrugerea hipocampului însă le aboleşte.

Structurile mnezice ale creierului sînt stimulate de sistemul reticulat activator ascendent (SRA), ceea ce explică halucinaţiile vizuale sau alte evocări după stimuli din trunghiul cerebral. Stimularea SRA activează scoarţa cerebrală şi facilitează fixarea reflexelor condiţionate. Reamintim că somnul paradoxal, la care participă activ o zonă din trunchiul cerebral, ar ajuta fixarea datelor în memorie. Lobii frontali nu participă la memorizare. Cel temporal stîng intervine în memorarea datelor comunicate verbal. La precizarea importanţei acestor zone în procesul memorării au servit observaţii clinice legate de diferite leziuni cerebrale.

O porţiune de creier ce cuprinde o suprafaţă inferioară a lobilor occipitali şi una medio-ventrală a lobilor temporali (fig. 9.89) îndeplinesc o funcţie specială de memorare şi de recunoaştere a fizionomiilor. Suprafaţa corticală mare ce este afectată acestei funcţii este justificată prin importanţa relaţiilor interumane. Afectarea acestei zone corticale, ce poate surveni fără alte alterări cerebrale, se traduce prin incapacitatea de recunoaştere a fizionomiilor, afecţiune ce se numeşte *prosophenosie*.

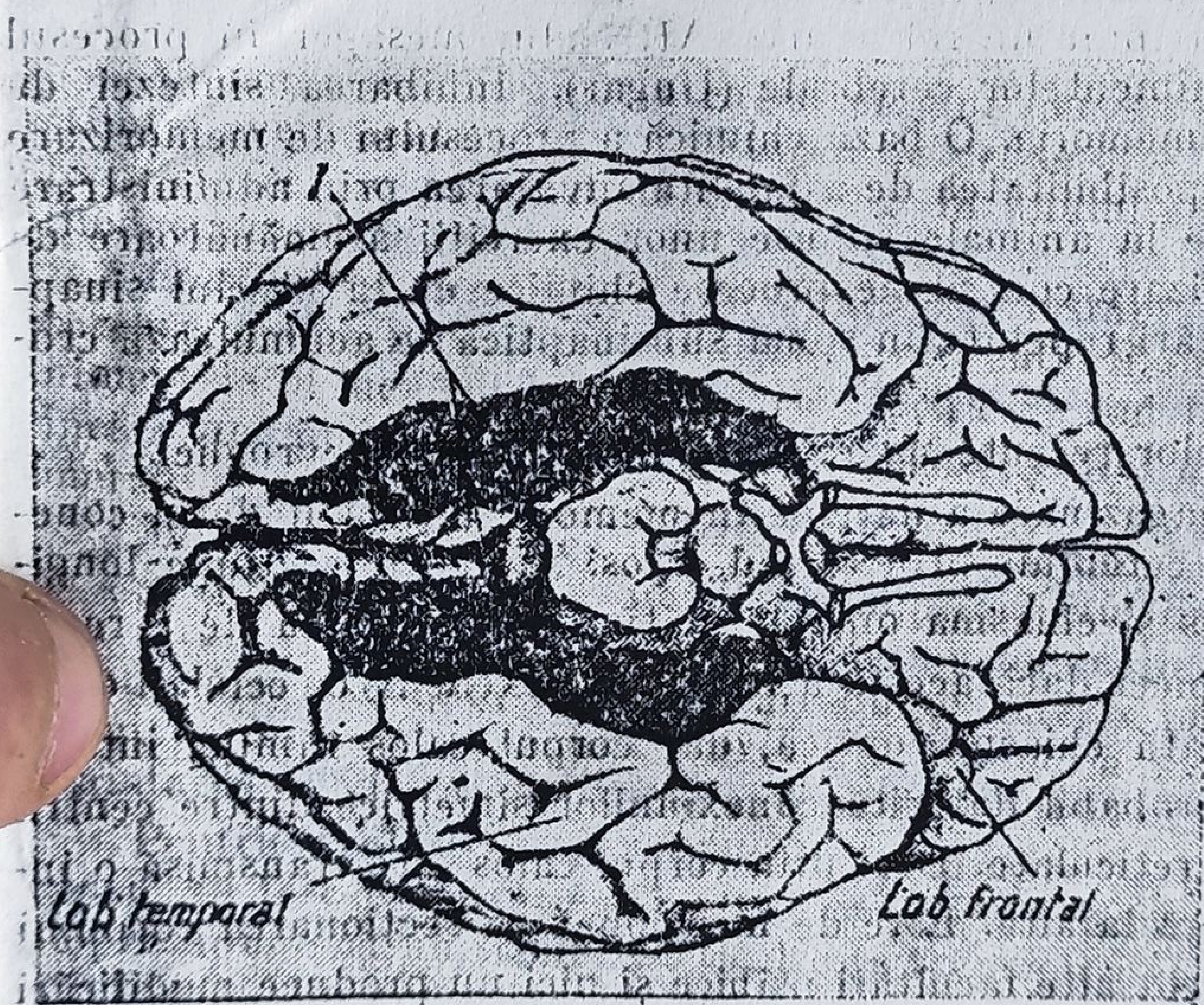


Fig. 9.89 — Aria de recunoaştere a fizionomiilor (1).

Memorizarea poate avea loc prin învăţare, care în termeni pedagogici şi didactici înseamnă o înmagazinare conştientă de informaţii prin participarea atenţiei. Atenţia constă în activarea unor zone corticale raportate la anumiţi stimuli şi în aducerea evenimentelor în sfera luminoasă a conştienţei. Ea presupune o stare de veghe activă („veghe în veghe"). Învăţarea poate avea loc şi fără un stimul extern, prin evocarea mintală şi stabilirea unor raporturi logice noi între noţiuni. Învăţarea poate fi realizată prin stabilirea unor reflexe condiţionate prin încercare, prin care se elimină soluţii eronate.

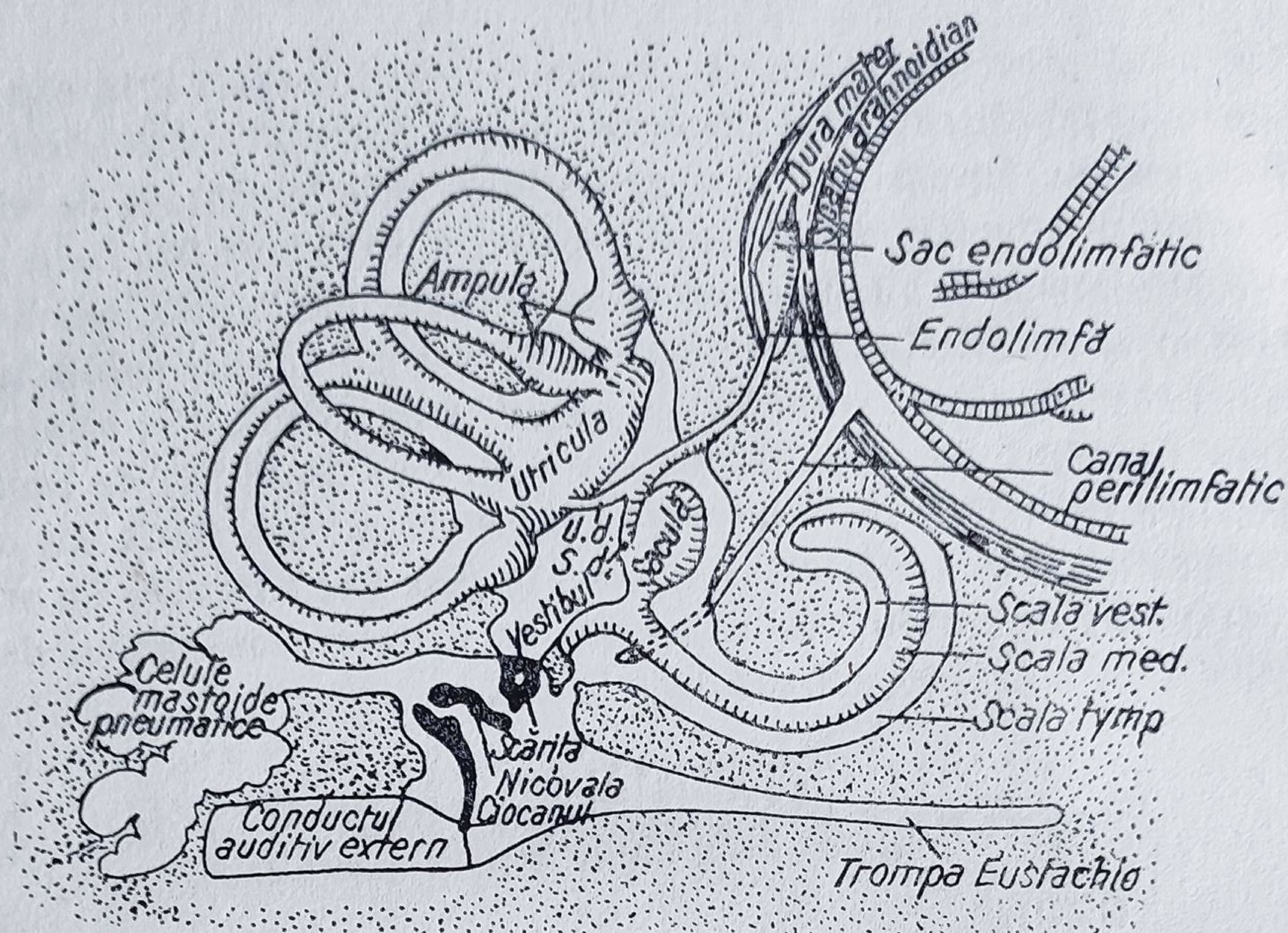


Fig. 9.91 — Relațiile mecanice dintre ciocan, nicovală și scăriță. Labirintul osos și cel membranos (după Best și Taylor). u.d. — ductul utricular ; s.d. — ductul sacular.

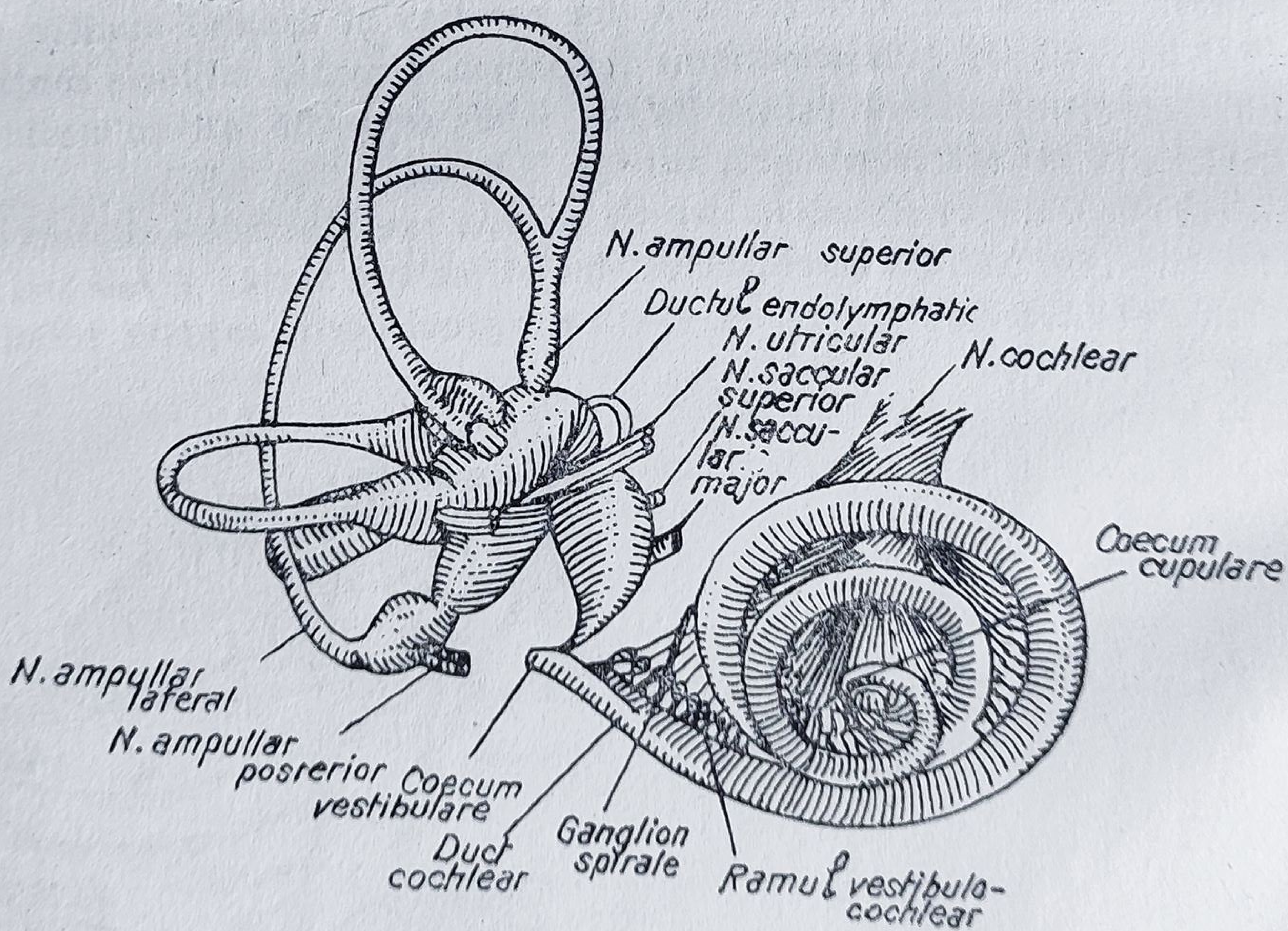
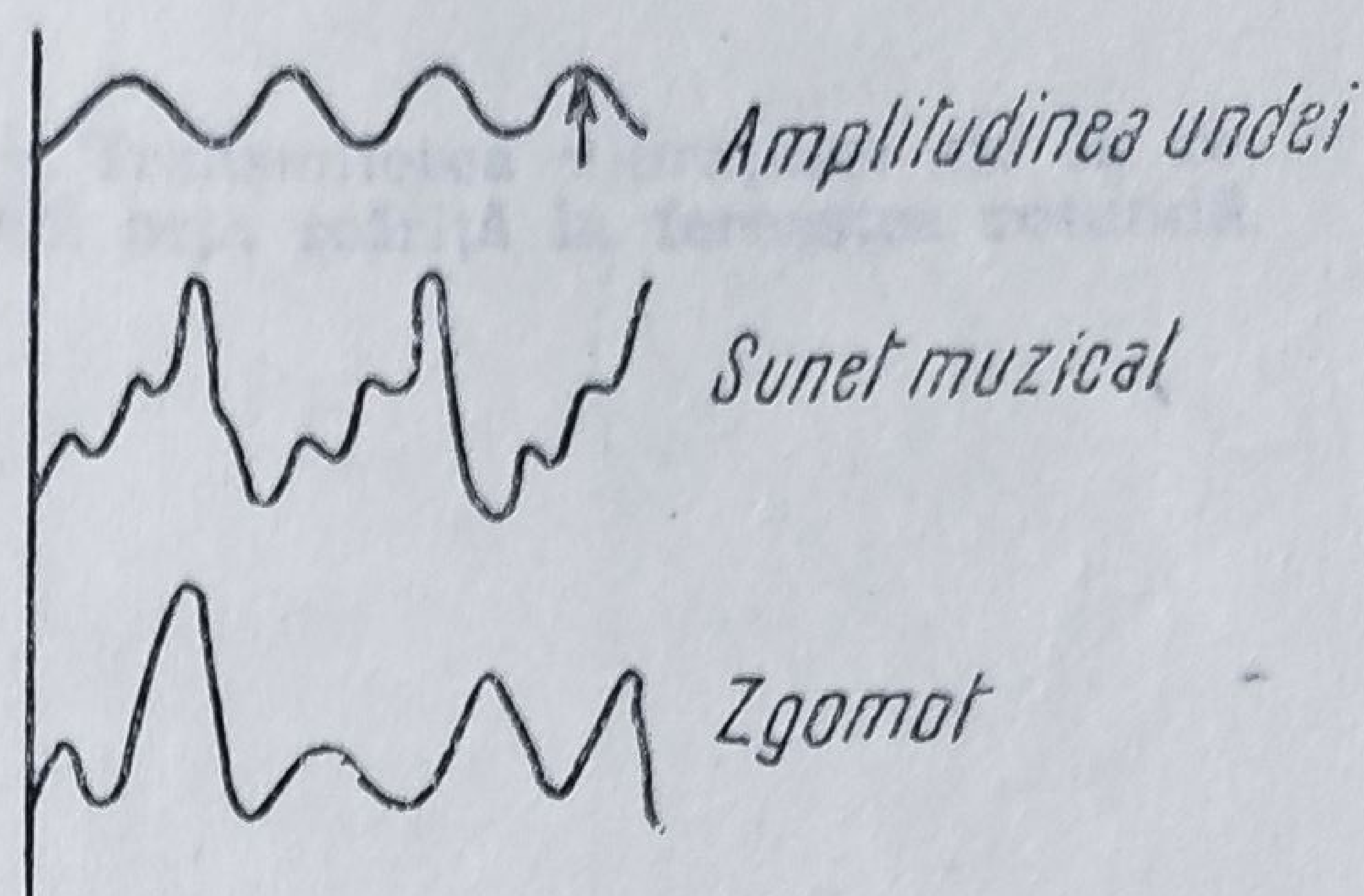


Fig. 9.92 — Labirintul membranos cu nervii aferenți, inclusiv cel cohlear (după Best și Taylor).

Fig. 9.93 — Unde sonore cu diferite caractere.



PROPRIETĂȚILE FIZICE ALE SUNETULUI

Pentru o mai bună înțelegere a fiziologiei auzului este necesar un scurt rapel al proprietăților sunetului. Sunetul este produs de vibrații ale mediului molecular înconjurător (condensări și rarefieri succesive, expresie a calităților elastice), care formează unde sonore cu trei proprietăți : intensitatea, înălțimea și timbrul. Ele pot fi reprezentate sub forma unei curbe sinusoidale (fig. 9.93). Intensitatea este determinată de amplitudinea undei, înălțimea, de frecvența ei, iar timbrul, de armonicele superioare, vibrații rezonatoare supraadăugate care individualizează sunetul.

O repetare în anumită ordine a undelor sonore, chiar într-o formă completă, produce un sunet muzical, iar o succesiune neregulată produce zgomot.

Sunetul se propagă cu o viteză care depinde de mediu. În atmosferă, la nivelul mării și la 20°C, viteza lui este de cca 344 m/sec. Ea crește cu temperatura și altitudinea. În apă se propagă cu 1 428 m/sec. Intensitatea sunetului este apreciată după un sunet de referință.

Sunetul de referință (standard) reprezintă pragul audibilității. Are o intensitate de zero decibeli și corespunde unei presiuni mecanice de 0.000.204 dyne exercitate pe un centimetru pătrat. Zona de audibilitate este cuprinsă între 0 și 140 db. Peste această valoare, stimulul auditiv se transformă în durere. Scala decibelică fiind logaritmică, limita superioară a intensității sonore audibile este cu 10^{14} mai mare decît sunetul minim audibil, și nu de 140. La 120 db, percepția sunetului se însoțește de o senzație de gîdilare și apoi de înțepare.

Frecvența sunetului pe care îl percepe urechea umană variază între 20 și 20 000 cicli pe secundă (c/sec), cu o largă variabilitate individuală. Sensibilitatea maximă depinde de frecvență și este cuprinsă între 2 000 și 3 000 c/sec. Peste 5 000 c/sec, sensibilitatea scade brusc.

TRANSMITEREA SUNETELOR LA ORGANUL CORTI

Energia sonoră este captată de urechea externă. Pavilionul joacă la om un rol secundar. El ușurează captarea sunetelor cu frecvență joasă.

La unele animale are o mare importanță ; ele sînt capabile să-l orienteze în direcția sunetului, ca un locator, sau să-l ferească, dacă este prea intens.

Canalul auditiv conduce vibrațiile sonore la membrana timpanică, pe care o protejează — prin cerumen și pilozitate, orientată în afară — de corpuri străine și de insecte. În el se mențin o umiditate și o temperatură optime.

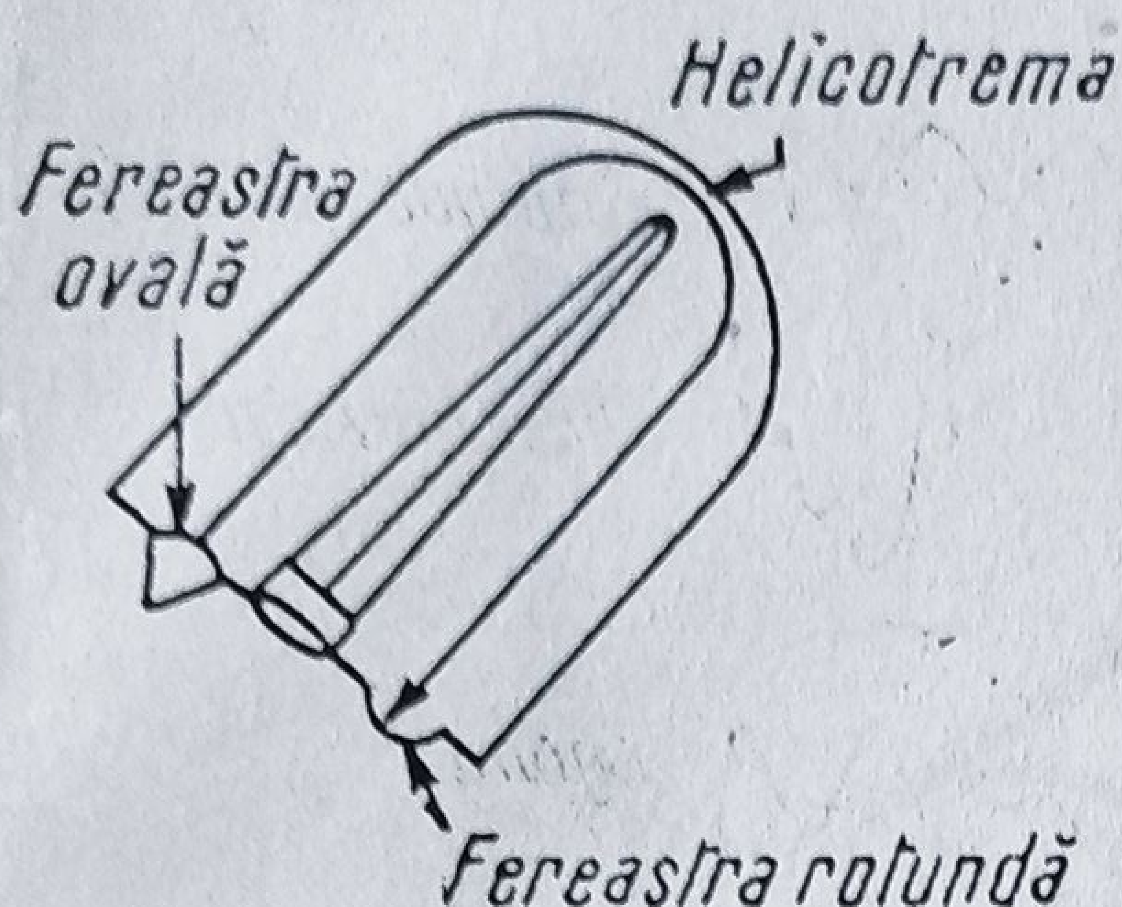


Fig. 9.94 — Transmiterea vibraţiilor de la fereastra ovală prin scăriţă la fereastra rotundă.

Energia sonoră captată din mediu este transmisă apoi prin timpan, prin aerul din urechea mijlocie şi prin lichidul urechii interne. Transmiterea energiei sonore în medii diferite implică o pierdere (absorbţie) denumită impedanţă. Impedanţa este atenuată de o serie de particularităţi structurale ale urechii.

O parte din energia undelor sonore este reflectată de timpan. Astfel, un timpan rigid are o impedanţă mai mare. În urechea medie, impedanţa este determinată de articulaţia dintre timpan şi ciocan şi dintre nicovală şi scăriţă care prezintă o mare libertate de mişcări. Articulaţia dintre ciocan şi nicovală este rigidă şi prezintă o impedanţă mai mică.

Impedanţa este minimă între 1 000 şi 4 000 c/sec, zonă în care este cuprinsă sensibilitatea auditivă optimă.

Pierderea energiei sonore (impedanţa) este foarte mare prin transmiterea din mediul aerian al urechii mijlocii în cel lichid al urechii interne. Impenţa este însă diminuată prin concentrarea energiei la suprafaţa de contact piciorului scăriţei cu fereastra ovală, care este de 13 ori mai mică decît ceea a timpanului, ca şi de sistemul de pîrghii al oscioarelor, care amplifică esiunea exercitată de piciorul scăriţei faţă de aceea de la nivelul timpanului.

Transmiterea energiei sonore din urechea medie în cea internă este favorizată de fereastra rotundă, care nu preia vibraţiile timpanului şi care se exteriorizează cînd fereastra ovală este împinsă, permiţînd astfel lichidului ohlear o mişcare vibratorie amplă (fig. 9.94).

Cohleea este protejată de sunetele prea intense, întrucît în urechea me- vibraţiile sînt amortizate de contracţia reflexă a tensorului timpanic a stapediusului, inseraţi pe ciocan şi scăriţă. Reflexul apără urechea şi de ecvenţele joase, facilitînd astfel recepţia celor de frecvenţă medie, caractestice vocii umane.

Cohleea şi organul Corti

Undele vibratile stimulează organul Corti, care constituie capătul terminal al aferenţelor auditive. Acesta se află în cohlee, denumită astfel din cauza formei de canal încolăcit ca un melc. Ea este înşurubată de cca două ori şi jumătate în jurul porţiunii centrale — *modiolus*. Are o lungime de 35 mm. Cohleea este alcătuită dintr-o porţiune osoasă, canalul osos sau periostic, şi una membranoasă, care comunică cu sacula. Este împărţită de membrana zilară şi de membrana Reissner (m. vestibulară) în trei porţiuni longitunale: *scala vestibuli, scala media* şi *scala tympani* (fig. 9.95). Scala vestibuli

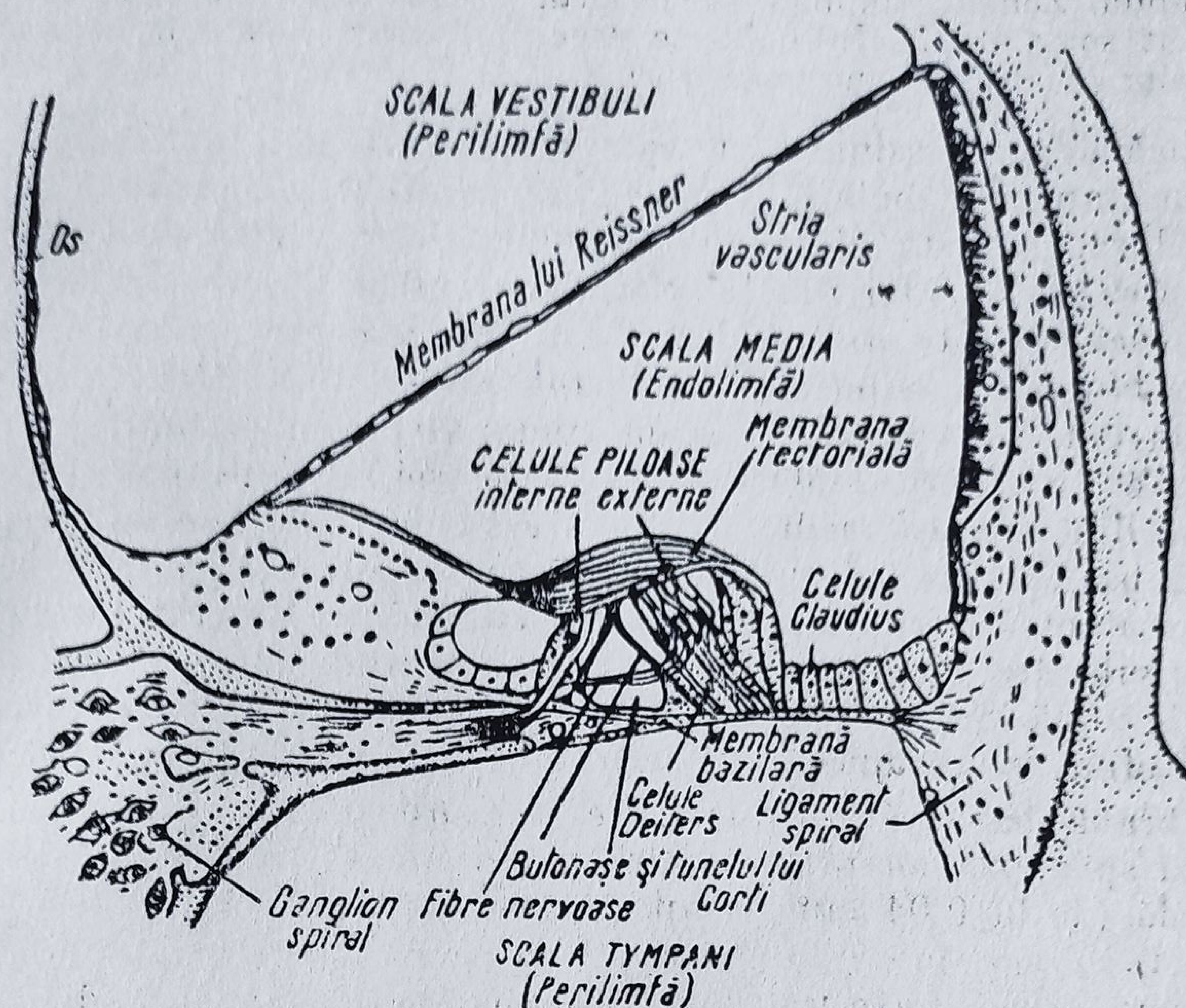


Fig. 9.95 — **Secțiune transversală prin cohlee (după Ganong).**

și scala tympani comunică la vîrf prin helicotremă. La bază, scala vestibuli este mărginită de fereastra ovală, care vine în contact cu piciorul scăriței, iar scala tympani, de fereastra rotundă, închisă de o membrană flexibilă, un fel de timpan. Scala vestibulară și scala tympani conțin perilimfă. Scala media conține endolimfă și nu are contact cu celelalte două compartimente, ci comunică cu labirintul membranos.

Organul Corti este situat pe membrana bazilară. El este receptorul periferic al auzului în care stimulul mecanic se transformă în stimul nervos.

Transformarea stimulului vibratil mecanic în stimul nervos

Potențialul microfonic. Transformarea stimulului mecanic în stimul nervos este de mult dezbătută. Conectînd un electrod intracohlear cu altul indiferent, în timpul stimulului acustic se poate înregistra un potențial care reproduce frecvența sunetului (Rutherford, 1880) ceea ce a stat la baza teoriei telefonice a mecanismului de transformare a energiei sonore în stimul nervos. În realitate acest potențial, care poate fi înregistrat și pe nervul auditiv în apropiere de cohlee, este generat de deformările mecanice ale celulelor ciliate, printr-un mecanism piezoelectric. Prin intermediul potențialului electrofonic, o melodie poate fi reprodusă cu ajutorul unui amplificator catodic chiar și după moarte, ceea ce demonstrează natura diferită a acestuia de stimulul nervos specific care generează senzația acustică.

Problema transformării undelor vibratile în stimuli nervoși încă nu este pe deplin elucidată.

După teoria lui Helmholtz, denumită a rezonanței, stimulul vibratil mecanic se transformă în stimul nervos datorită fibrelor membranei bazilare, care ar rezona ca o harfă sau ca un pian, diferite prin lungimea lor, în legătură cu lun-

gimea de undă. Zonele stimulate ar raporta frecvența sunetului la cortexul auditiv organizat somatotopic. În realitate această frecvență este transformată la nivelul celulelor ciliate într-una mai joasă.

Modificările de presiune din scala vestibulară se transmit prin prelungiri și prin membrana vestibulară Reissner, care este subțire și flexibilă, la membrana bazilară. Aceasta vibrează maxim în diferite zone în funcție de frecvență. Vibrează tot mai amplu pînă la punctul corespunzător frecvenței, după care oscilațiile descresc (fig. 9.96), deoarece energia vibratilă este absorbită la acest nivel și astfel nu se propagă mai departe. Vibrațiile nu străbat deci helicotrema. Ele ajung în scala tympani prin membrana bazilară care vibrează. Aceste vibrații sînt transmise ferestrei rotunde și se risipesc în mediul aerian din urechea medie. La sunetele cele mai joase vibrează întreaga membrană bazilară, la cele mai înalte doar porțiunea apropiată de fereastra ovală, cu atît mai apropiată cu cît frecvența vibrațiilor este mai mare. Amplitudinea vibrației membranei bazilare este maximă în zona corespunzătoare lungimii de undă. Sub 50 c/sec, toată cohleea vibrează simultan cu un maxim de amplitudine în apropierea helicotremei.

Membrana bazilară conține fibre bazilare ce sînt fixate pe modiolus și se pierd spre exterior prin mișcări libere. Aceste fibre sînt mai lungi spre helicotremă (de la 0,04 mm în apropierea ferestrei ovale și rotunde, ajung la 0,5 mm).

Recepționarea sunetelor înalte de membrană bazilară din apropierea ferestrei ovale se datorează faptului că fibrele bazilare sînt aici mai scurte și au o rigiditate și o elasticitate mai mari. Creșterea lungimii fibrelor membranei bazilare de la fereastra ovală spre helicotremă contribuie la receptarea sunetelor joase. Aceasta este favorizată și de diametrul membranei bazilare care scade spre helicotremă, odată cu rigiditatea, de cca 100 ori. La sunetele joase vibrează o masă fluidă mai mare, la cele mai joase vibrează întreaga lui masă. Zona de recepție este mai lungă spre baza cohleei, ceea ce favorizează diferențierea sunetelor înalte. De-a lungul întregii membrane bazilare, valurile de vibrații sînt tot mai înalte pînă la zona de rezonanță. Membrana bazilară încetează de a mai vibra mai departe de zona de rezonanță, în care energia vibrațiilor este risipită.

Vibrațiile din scala vestibuli și scala media sînt transmise prin membrana bazilară în scala tympani, o presiune fiind în cele din urmă exercitată și pe membrana ferestrei rotunde, prin care energia se risipește în mediul aerian din urechea medie. Vibrațiile nu se transmit deci în scala tympani prin helicotremă, ci prin membrana bazilară, deoarece sînt absorbite (dispar) în zonele corespunzătoare de vibrație. O mișcare lentă a fluidului din scala vestibulară poate totuși influența presiunea din scala tympani, dar aceasta iese

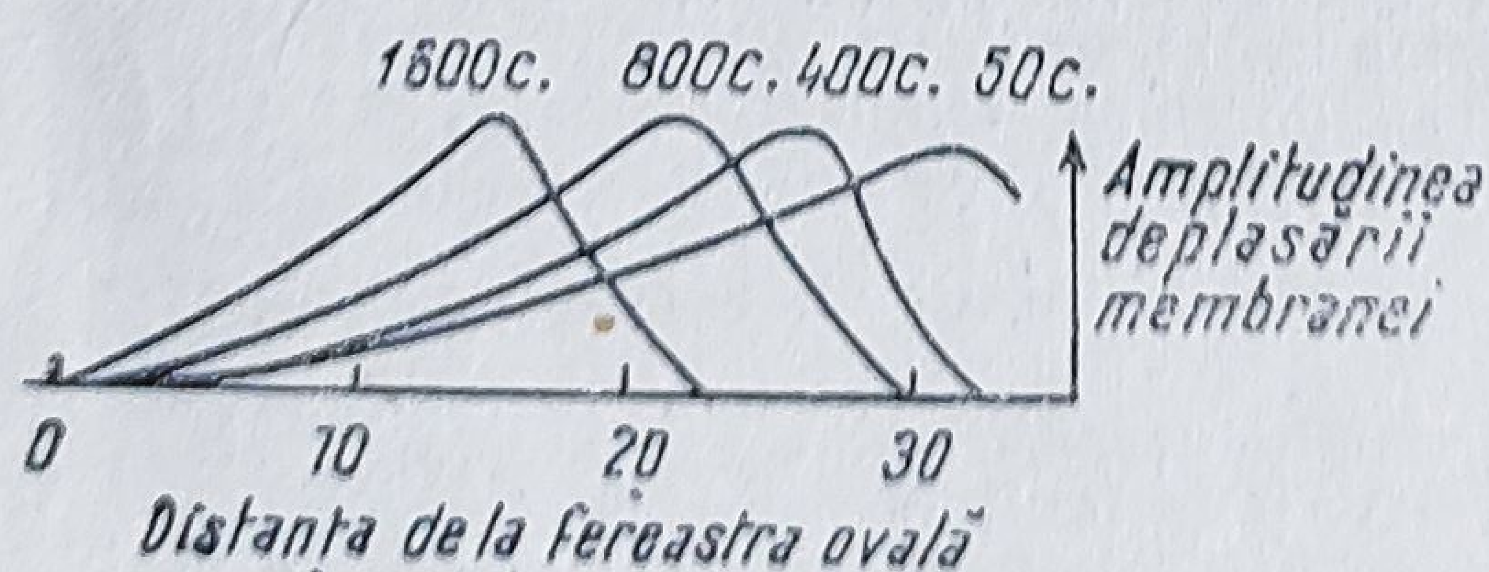


Fig. 9.96 — Amplitudinea deplasării membranei bazilare în funcție de frecvența vibrațiilor și de depărtarea de scăriță. Frecvențele înalte produc vibrații de amplitudine maximă în apropierea scăriței.

din zona vibrațiilor care produc sunetele și nici nu se produce în condiții normale.

Geneza stimulului nervos. Receptorii periferici ai stimulilor vibratili sînt celulele ciliate, interne (35 000) și externe (20 000), care fac parte din organul Corti. Corpul celulelor ciliate este fixat cu o extremitate de lamina reticulată, care este rigidă și este solidară cu structura de asemenea rigidă a bastonașelor Corti. Acestea sînt inserate pe fibrele bazilare din membrana bazilară, care este vibratilă. Mișcările membranelor bazilare sînt transmise laminei reticulate, care împreună formează o structură rigidă unitară.

Pe de altă parte cilii celulelor ciliate sînt inserați în membrana tectoria, care este relativ fixă. Mișcările vibratile ale fibrelor bazilare, care sînt verticale, se transformă la nivelul laminei reticulate în mișcări laterale, cilii celulelor ciliate fiind astfel aplecați și torsionați. Aceste mișcări ale cililor generează în celulele ciliate potențiale de receptori, stimulii mecanici transformîndu-se în stimuli electrici. Aceștia sînt transmiși celulelor ciliate și terminațiilor nervilor cohleari cu care sînt conectate celulele ciliate. În terminațiile nervilor cohleari iau astfel naștere potențiale de acțiune.

Depolarizarea celulelor ciliate produsă cînd cilii sînt mișcați de deplasările laminei reticulare este în funcție de frecvența vibrațiilor. Aceste depolarizări produc potențiale de acțiune în fibrele nervoase, care nu reproduc însă frecvența vibrațiilor, care este mai mare decît cea care teoretic poate fi transmisă de nervi. Neuronii nu pot genera potanțiale cu frecvențe atît de mari ca cele ale vibrațiilor sonore înalte. La acest nivel trebuie căutată deci diferențierea între cele două feluri de frecvențe ale vibrațiilor sonore și ale potențialelor de acțiune. Potențialele de acțiune născute din mișcările cililor sînt probabil favorizate de diferențe de potențial care există între scala media, în care se află endolimfă și în care se proiectează cilii, și scala vestibulară și timpani, cu perilimfă, în care se află corpul celulelor ciliate, cele două medii fiind separate de lamina reticulată ce este străbătută de cili.

Potențialul endocohlear din scala media cu endolimfă este cu 80 mV pozitiv față de cel din perilimfă. Rezultă din secreția de K^+ de către *stria vascularis*, care se află în scala media, în peretele ei extern. Pe de altă parte potențialele de repaus al celulelor ciliate este de —70 mV, ceea ce creează o diferență de potențial față de endolimfă de 150 mV. Se presupune că susceptibilitatea mare pentru excitație a celulelor ciliate se datorează acestei hiperpolarizări față de endoteliu.

Excitația celulelor ciliate este transmisă fibrelor nervoase cu care fac sinapsă, care sînt prelungiri dendritice din neuroni cu soma în *ganglionul spiral*, care este situat în porțiunea osoasă a cohleei. Axonii acestor neuroni trimit stimuli prin nervul cohlear la centrii bulbari.

Transmiterea excitației acustice la centrii nervoși

Din celulele ganglionului spiral, din modiolus, din neuronul de prim ordin pornesc fibrele nervului auditiv (component al nervului acustico-vestibular). Neuronii secundari sînt situați în bulb, în nucleii cohleari dorsali și ventrali. Neuronii secundari filtrează frecvențele joase, probabil datorită unui mecanism inhibitor central, completînd astfel selecția de la nivelul urechii medii.

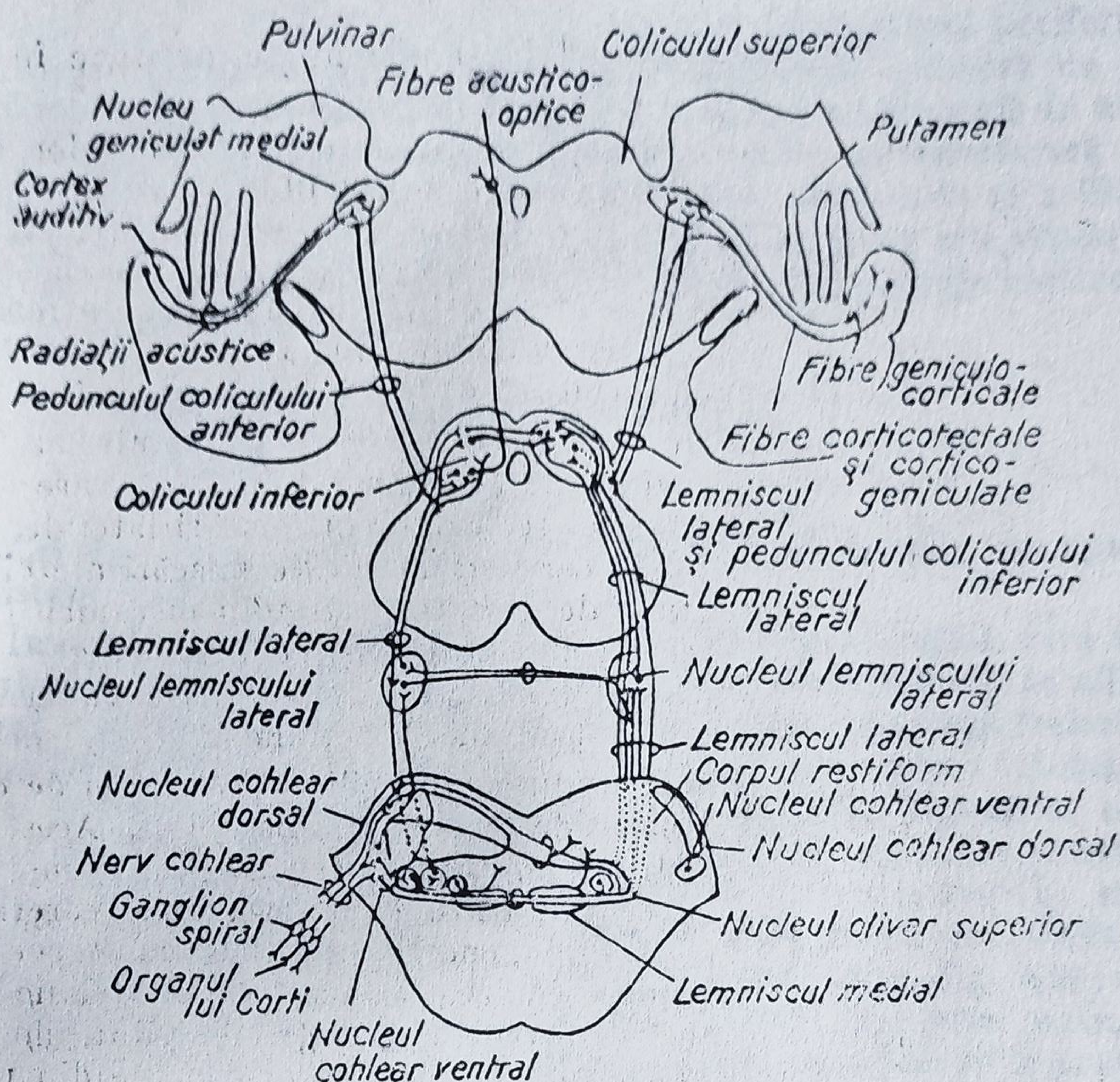


Fig. 9.97 — Căile auditive ascendente.

Fibrele nervoase din nucleii cohleari ai bulbului transmit apoi ascendent impulsul la coliculii inferiori din mezencefal, unde se închid o serie de reflexe auditive. Impulsurile sînt transmise prin nucleul de releu din corpul geniculat medial (fig. 9.97) la cortexul auditiv (aria 41 Brodmann), localizat în porţiunea superioară a lobului temporal şi planşeul fisurii cerebrale laterale, cu arii de asociaţie care ajung pînă la insulă.

În cortexul auditiv, proiecţia amplitudinii sunetelor este organizată ca şi cînd cohleea ar fi desfăşurată. La om, vîrful ei care recepţionează sunetele joase este localizat antero-lateral.

Organul receptor împreună cu căile ascendente şi porţiunea de scoarţă afectată poartă denumirea de analizator acustic.

Capacitatea auditivă este selectivă, datorită procesului de filtrare de la nivelul receptorului şi sistemului nervos central, modulată şi de atenţie.

Localizarea sursei de sunet. La o frecvenţă mai mică de 1 000 c/sec, direcţia din care provine sunetul este localizată datorită diferenţei de fază a undelor care ajung la cele două urechi, iar peste această frecvenţă, datorită diferenţei de intensitate. Sursa de sunet este localizată în faţă sau în spate datorită unor modificări corespunzătoare a sunetului, realizată de forma pavilionului.

VAZUL

Văzul este simțul formelor și al culorilor. Receptorul periferic al văzului este ochiul. Ochiul este un telereceptor. Excitația produsă de lumină este transmisă prin nervii și tracturile optice la scoarța cerebrală în aria 17 Brodmann, situată în jurul scizurii calcarine, unde se transformă în senzație vizuală. Ariile 18 și 19, situate în vecinătate, denumite și ariile vizuale de asociație, realizează percepții mai vagi și servesc și ca arii asociative. Ochiul împreună cu căile de transmitere și cu zonele de proiecție corticală formează aparatul sau analizatorul vizual.

STRUCTURA APARATULUI VIZUAL. OCHIUL

Cei doi globi oculari sînt alcătuiți dintr-un înveliș, un aparat optic și un sistem receptor.

Învelișul extern al ochiului este alcătuit din *sclerotică,* care în porțiunea anterioară, transparentă, se numește *cornee.* Sub sclerotică se află un înveliș colorat, vascularizat, cu funcții nutritive, *coroida.* Cele două treimi posterioare ale coroidei sînt acoperite de *retină,* care conține receptori fotosensibili. Coroida se continuă în partea anterioară cu o proțiune îngroșată, corpul ciliar, format din fibre musculare circulare și longitudinale, pe care se inseră o extremitate a ligamentului suspensor (ligamentul Zinn sau zonula) și o porțiune inserată pe cristalin, ce este transparent, sub formă de lentilă biconcavă, pe care astfel îl fixează (fig. 9.98). În fața cristalinului (fig. 9.99) se află irisul care delimitează pupila, format din fibre radiale, care prin contracție produc midriază (dilatație a pupilei), și circulare, care prin contracție provoacă mioză (contracție pupilară). Spațiul dintre cristalin și cornee conține umoarea apoasă

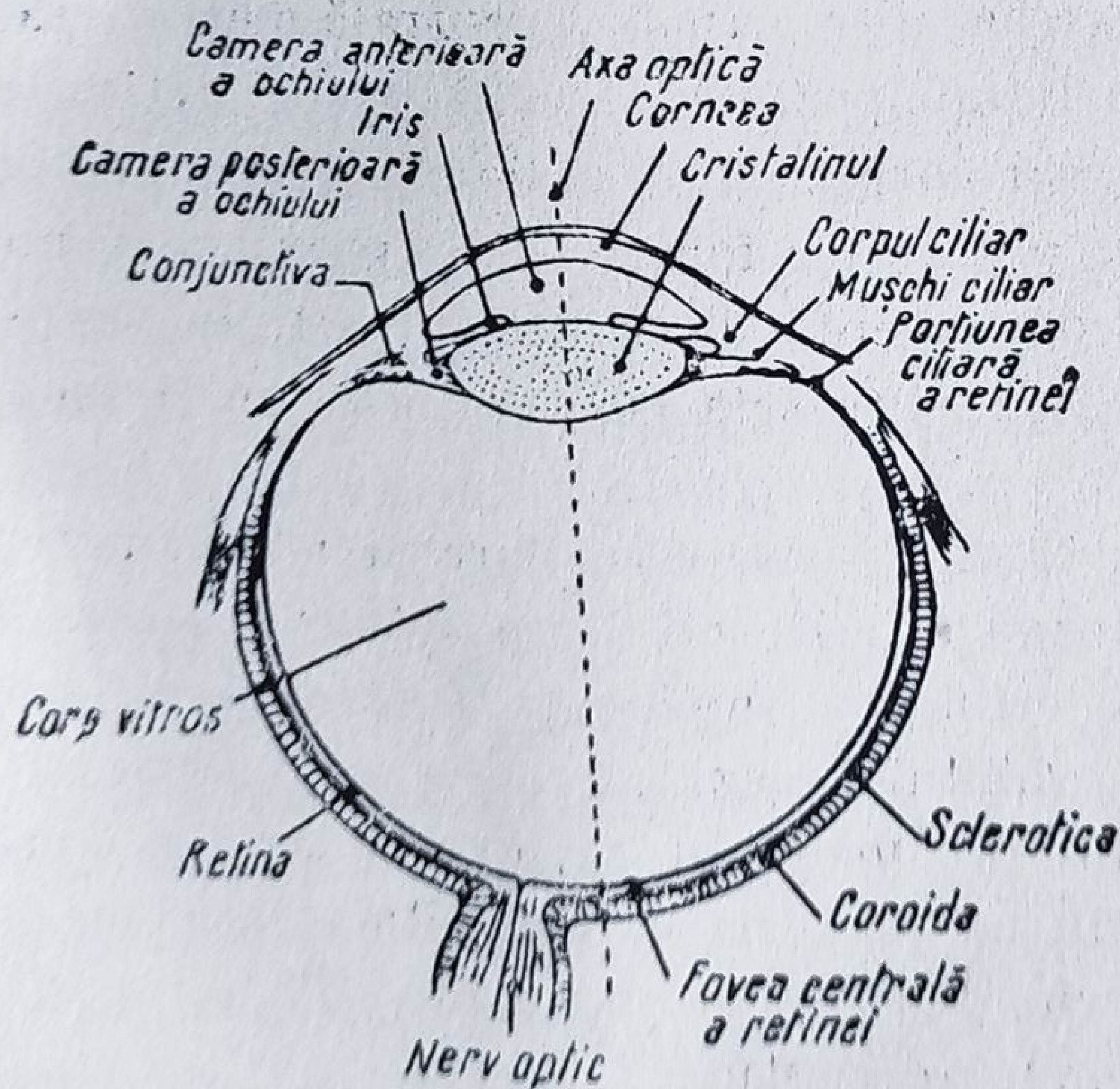


Fig. 9.98 — Secțiune prin globul ocular.

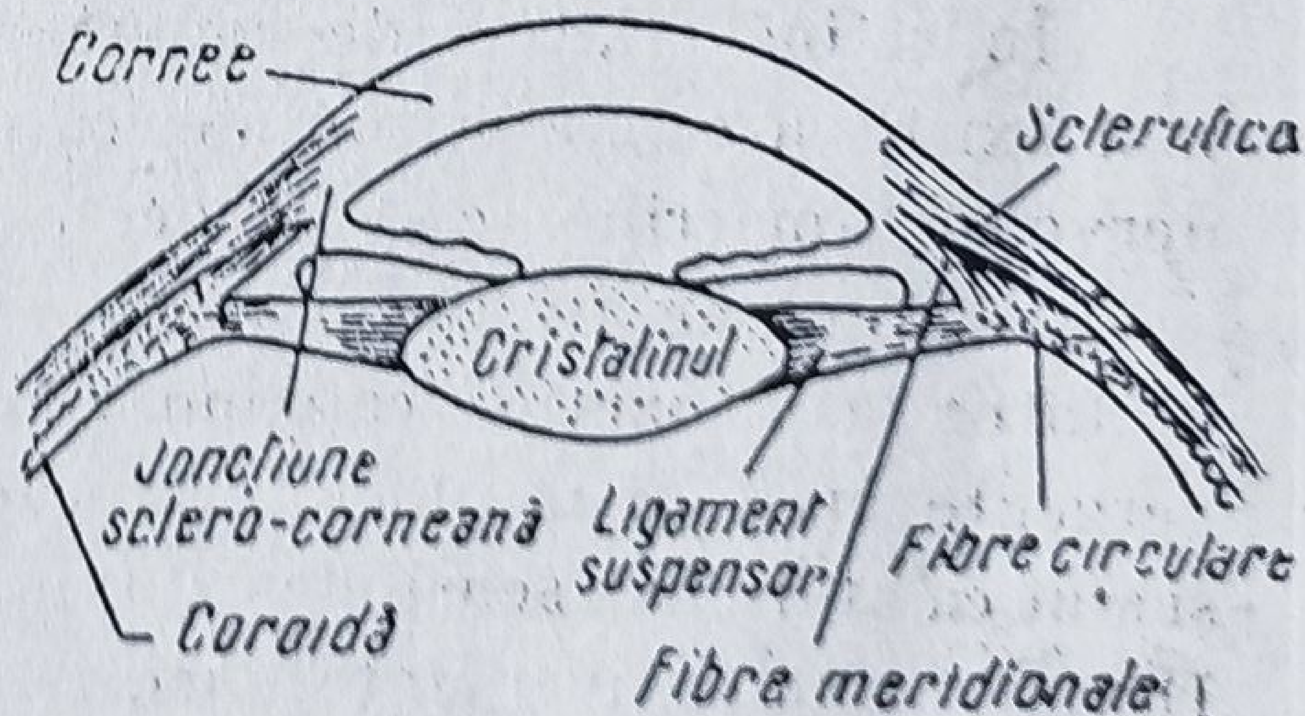


Fig. 9.99 — Secțiune prin partea anterioară a ochiului, cu corneea, cristalinul și irisul.

(lichid cu conținut sărac în proteine), iar cel dintre cristalin și retină conține umoarea sticloasă (corpul vitros), lichid clar și gelatinos.

Retina. Cea mai importantă parte funcțională a ochiului este retina, care conține celulele nervoase fotosensibile. Acestea sînt de două tipuri: conuri și bastonașe, cu structură asemănătoare, cele din urmă avînd o formă mai alungită (fig. 9.100), de unde derivă și denumirea. Ele sînt formate dintr-un segment extern, sub formă de cili modificați, care conțin straturi transversale cu substanțe fotosensibile proiectate în stratul extern pigmentar, dintr-un segment intern, bogat în mitocondrii și din regiunea nucleară, care se continuă cu prelungiri ce fac sinapsă cu un strat de celule bipolare.

Celulele nervoase bipolare transmit impulsul nervos celulelor ganglionare (fig. 9.101) ai căror axoni alcătuiesc nervul optic. Acesta părăsește ochiul într-o porțiune situată medial și puțin deasupra față de polul posterior al ochiului, care se numește *discul optic*. Discul optic nu conține nici conuri, nici bastonașe, fiind în consecință insensibil la stimulii luminoși — din care cauză se mai numește *pata oarbă*.

La acest nivel converg și vasele ochiului, care pot fi vizualizate (fig. 9.102). Aspectul lor reproduce starea vaselor. Examinarea lor este folosită curent în diagnostic. Poate fi astfel identificată arterioscleroza.

Polul posterior al ochiului este ocupat de *pata galbenă* (*macula lutea*), în mijlocul căreia se află *fovea centralis*, puternic dezvoltată la om, care prezintă o acuratețe vizuală maximă. Este formată exclusiv din conuri, la acest nivel foarte dese.

Conurile din această regiune, spre deosebire de rest, fac sinapsă cu o singură celulă bipolară și ganglionară, cărora le corespunde în consecință o singură fibră din nervul optic, ceea ce permite o analiză centrală mai exactă.

În restul retinei, alături de conuri sînt prezente și bastonașe, ultimele predominînd numeric. Retina unui ochi conține 120 milioane de bastonașe și 6 milioane de conuri. Fiecare nerv optic este format din aproximativ un milion de fibre, ce corespunde cu o convergență de ordinul 315/1. În porțiunile periferice ale retinei, conurile și bastonașele converg mai mult spre aceeași celulă ganglionară.

În retină, alături de conuri, bastonașe, celule bipolare și ganglionare, mai există și celule orizontale, care leagă diferite celule receptoare, și celule nervoase amacrine, care conectează celulele ganglionare (vezi fig. 9.101).

Bastonașele au un prag de excitabilitate scăzut, ceea ce conferă sensibilitatea la întuneric, realizînd viziunea *scotopică*, difuză, datorită unei convergențe mari, și incoloră. Conurile au un prag de excitabilitate mai mare și sînt ca atare mai sensibile la lumina vie, realizînd viziunea *fotopică*, colorată. Datorită unei convergențe mici, imaginile au contururi clare.

Mișcările globilor oculari. Sînt datorate musculaturii extrinseci. Mișcările globilor oculari sînt determinate de contracția a șase mușchi: dreptul

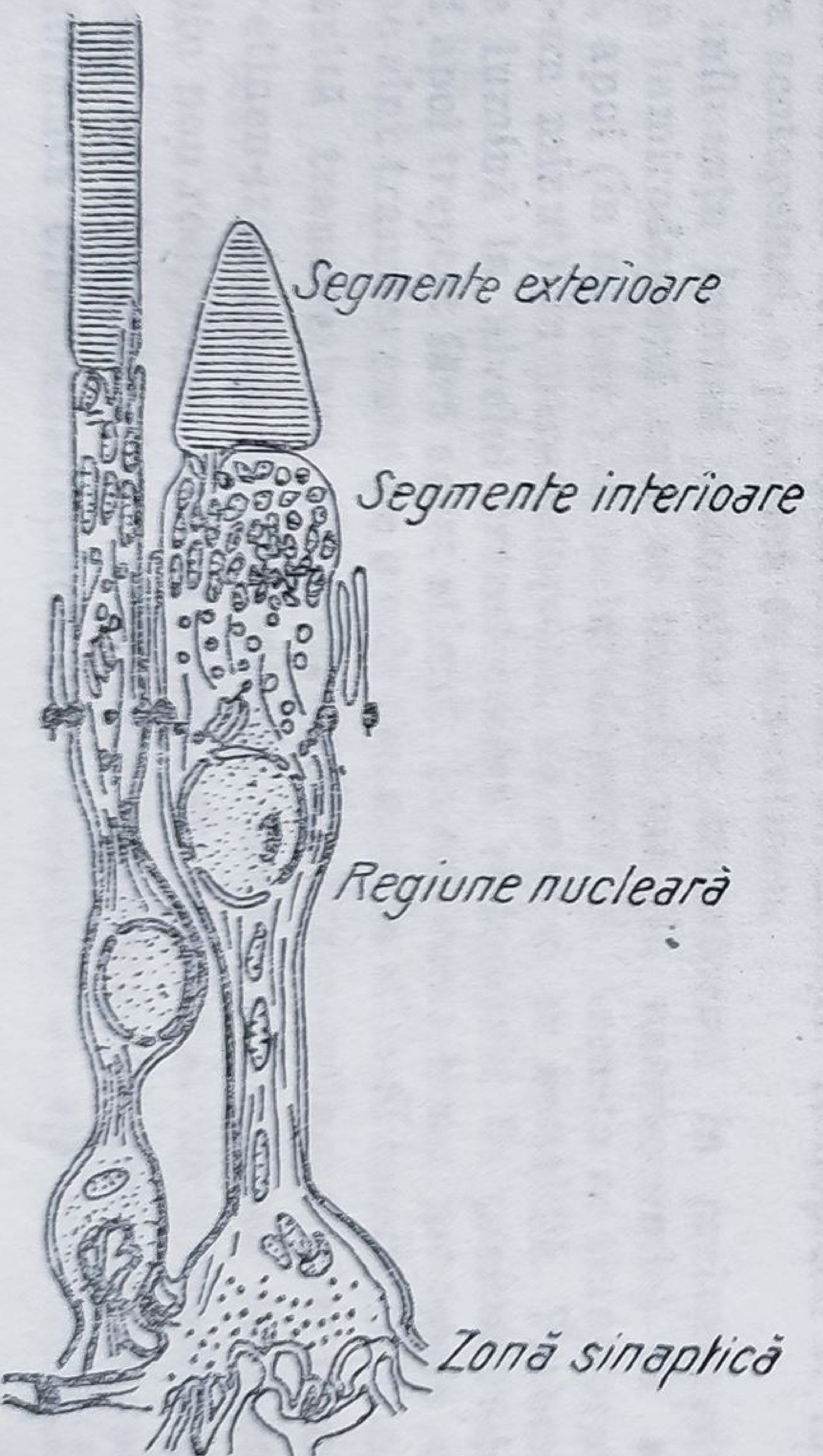


Fig. 9.100 — Structura bastonașelor (stînga) și a conurilor (dreapta) (Missotten, din Ganong).

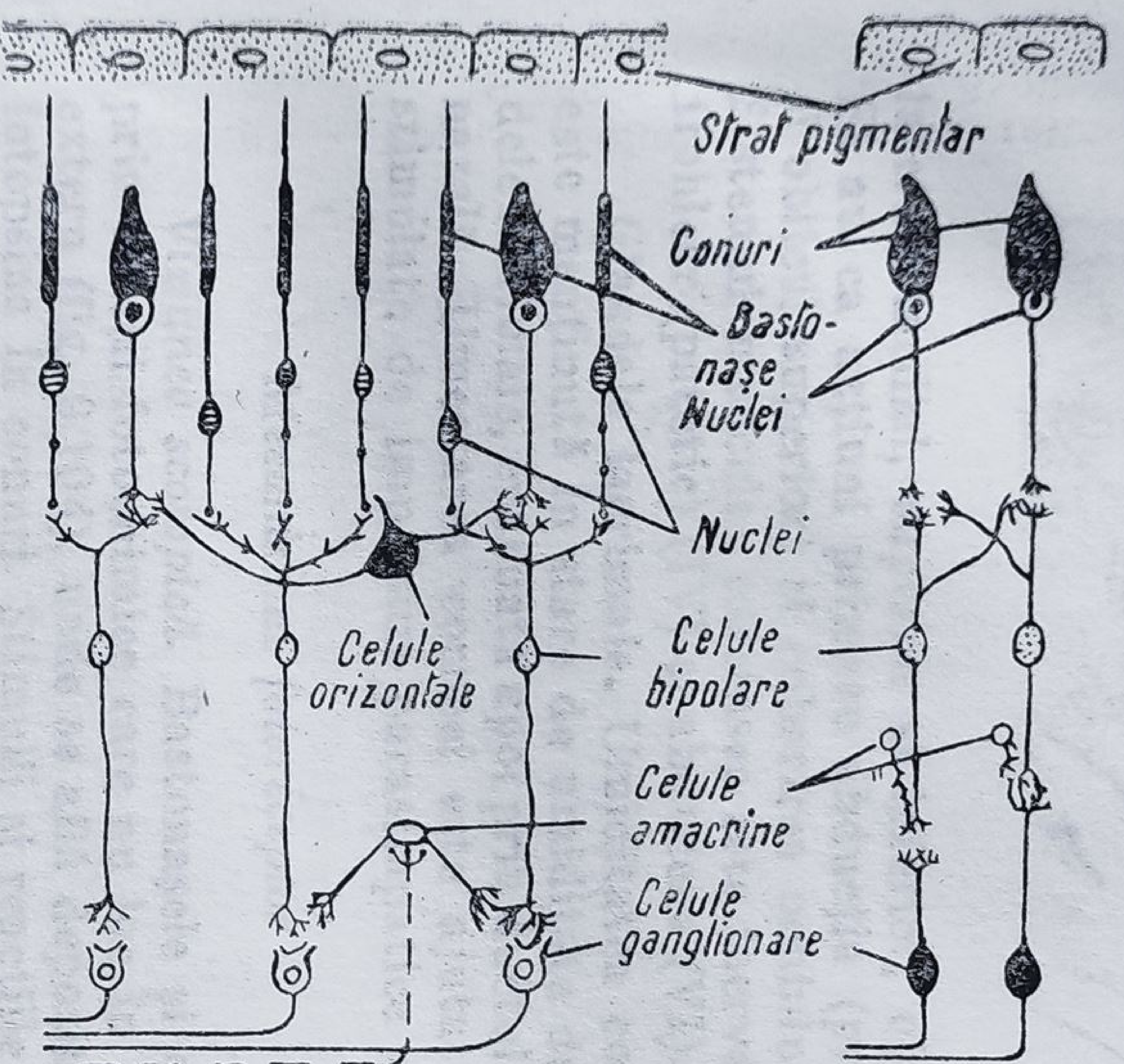


Fig. 9.101 — Organizarea neuronală a retinei : La stînga — aria laterală ; la dreapta — porțiunea foveală (Guyton).

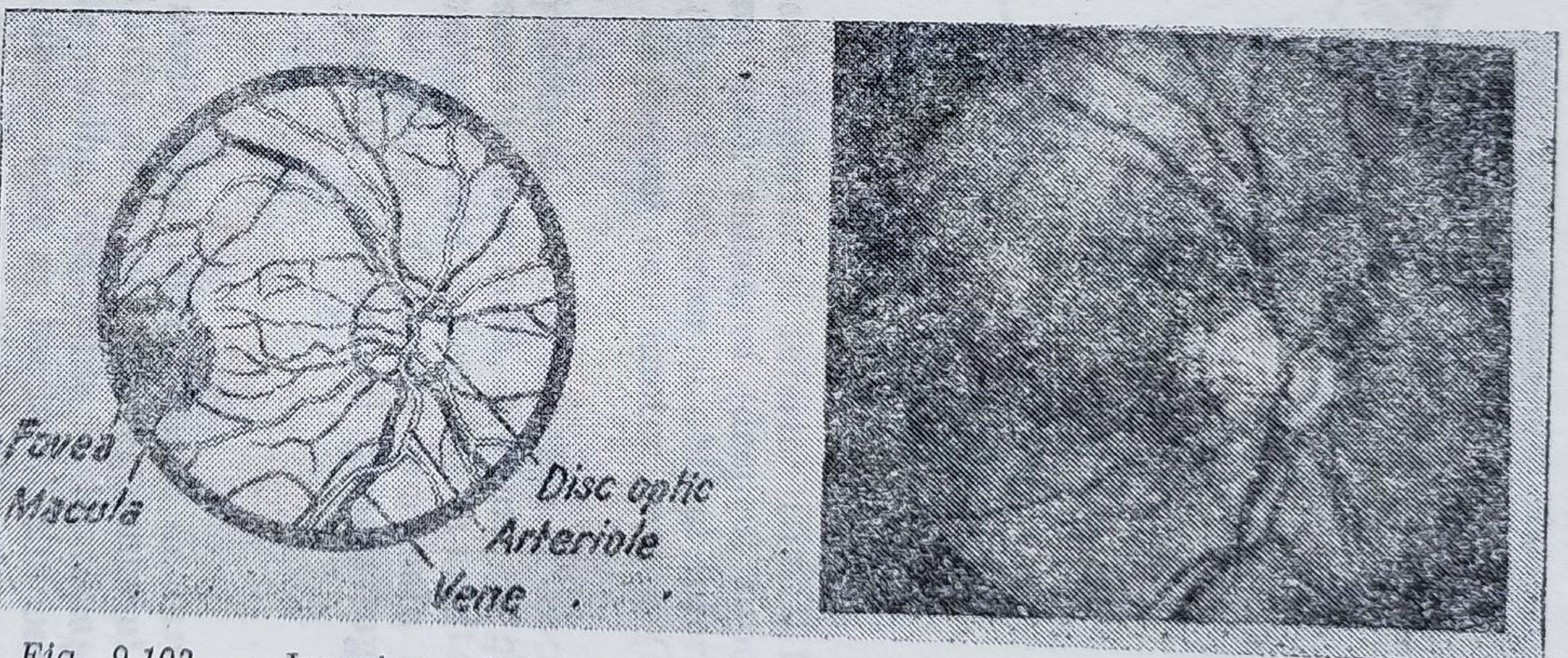


Fig. 9.102 — Imagine oftalmoscopică a retinei, stînga, schiță a imaginii din dreapta (Vanghan și Asbuvy, din Ganong).

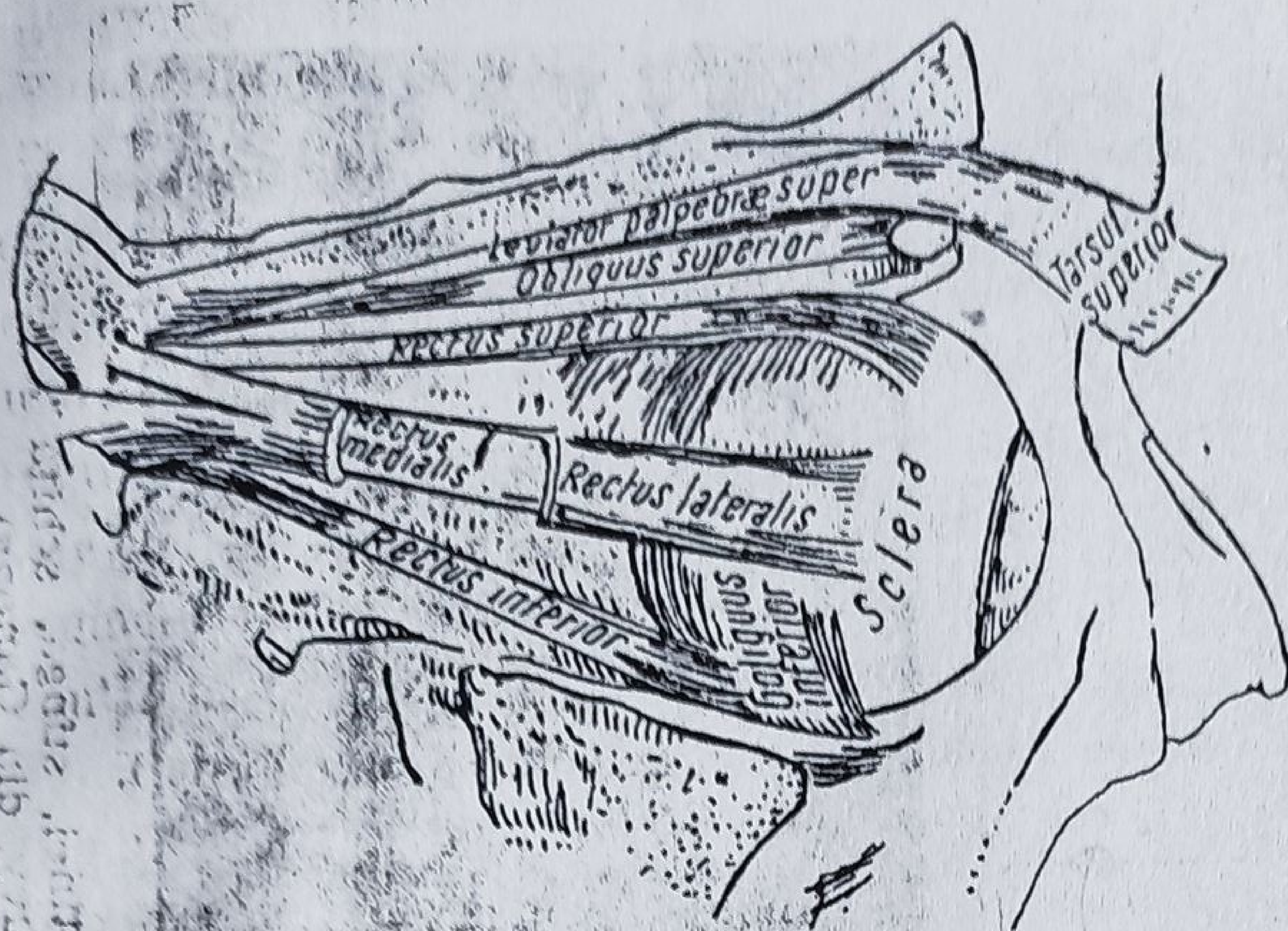


Fig. 9.103 — Mușchii ochiului (Gray, din Ganong).

lateral, medial, superior şi inferior, oblicul superior şi inferior (fig. 9.103). Ei au ca acţiuni primare abducţia (primii doi), ridicarea (dreptul superior şi oblicul superior) şi coborîrea ochiului (dreptul inferior şi oblicul inferior). Sistemul muscular extrinsec este inervat de nervul oculomotor comun (III), trohlear (patetic) (IV) şi abducens (VI).

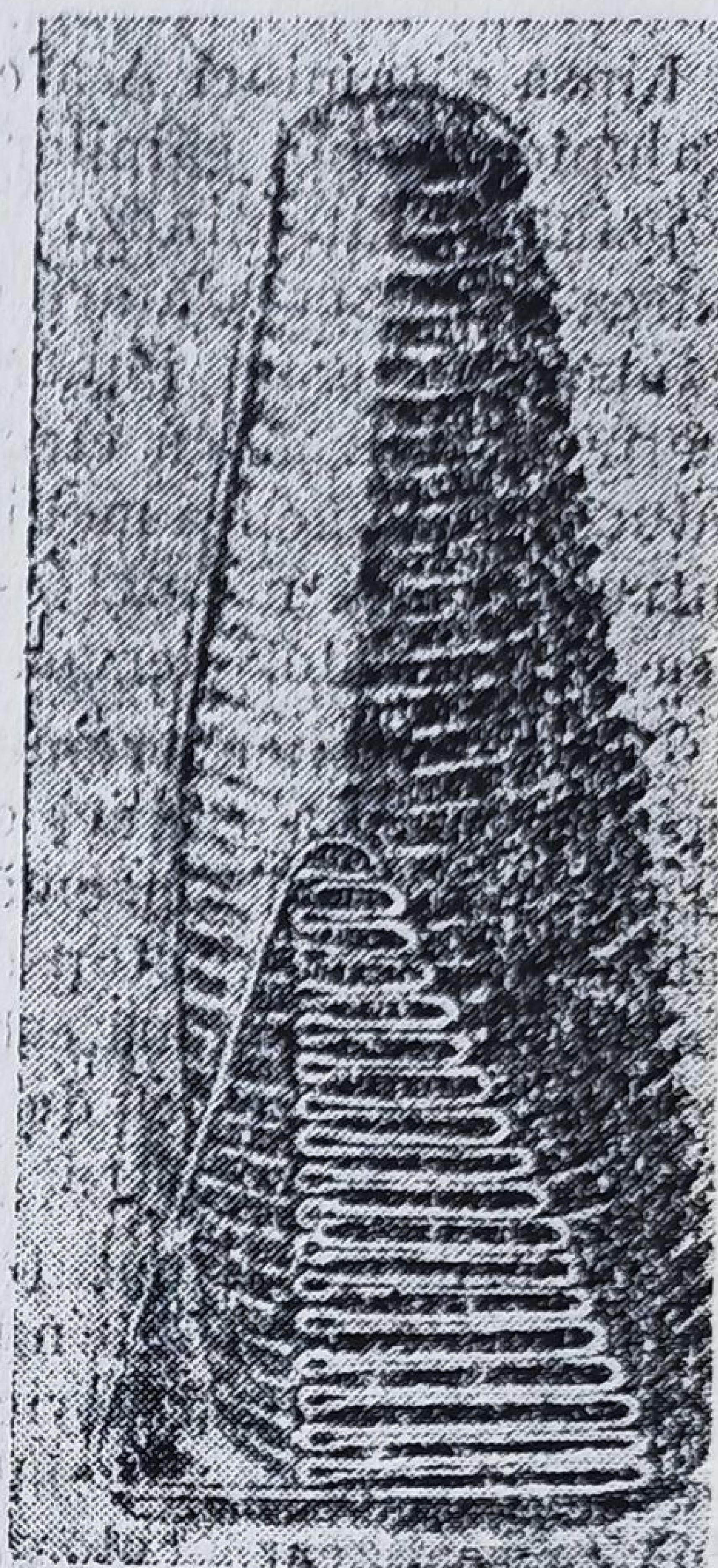
Glandele lacrimale. Umiditatea conjunctivei, a scleroticei şi a corneei este menţinută în stare de umiditate de secreţia lacrimală, produsă de glandele lacrimale, evacuată apoi prin ductul lacrimal, care se deschide în cavitatea nazală. Umectarea corneei este ajutată de clipit. Glandele lacrimale sînt stimulate de impulsuri parasimpatice ce parvin prin nervul glosofaringian.

Mecanismul fotoreceptor

Viziunea scotopică. Bastonaşele şi conurile sînt impresionate de lumină prin reacţii fotochimice care au loc în pliurile de la nivelul segmentului lor extern (fig. 9.104), unde se află depozitate opsine, rodopsina în bastonaşe şi fotopsina în conuri. Stimulii şi reacţiile chimice care au loc la nivelul bastonaşelor şi conurilor sînt asemănătoare. Mai bine cunoscute sînt procesele chimice din bastonaşe relatate la rodopsină, care asigură viziunea scotopică, astfel încît acestea vor fi prezentate mai amănunţit. Rodopsina se formează din unirea scotopsinei, o proteină cu cis-retinen.

Sub influenţa luminii rodopsina se transformă în prelumirodopsină, aceasta în lumirodopsină care se transformă (în nanosecunde) în metarodopsină I, apoi (în milisec.) în metarodopsină II. Aceasta se transformă (mai lent, într-un minut) în pararodopsină, ce este şi ea instabilă. Procesul este iniţiat de lumină la nivelul transformării rodopsinei în prelumirodopsină, decurgînd apoi treptat fără acest stimul. În tot acest timp procesele chimice care au loc sînt transformate pe o cale sau alta în stimuli luminoşi. Din aceste etape rezultă trans-retinen şi scotopsină. Trans-retinenul se transformă printr-o retinen-izomerază în cis-retinen. Acesta se combină cu scotopsina formînd din nou rodopsină. Cis-retinenul este regenerat din vitamina A, care este oxidată cu ajutorul NAD prin dehidrogenare. La lumină vitamina A poate fi formată din trans-retinen prin reducere cu ajutorul NADH + H

Fig. 9.104 — Bastonașe, segmentul extern, unde au loc reacții fotochimice (Guyton).



(fig. 9.105). Retinenul este o aldehidă a vit. A, purtînd ca atare și denumir[e]a retinal. Vitamina A este un alcool, denumită din această cauză și retinc[l]. Vitamina A este depozitată mai degrabă în stratul pigmentar al retinei dec[ît] în striațiunile bastonașelor sau conurilor.

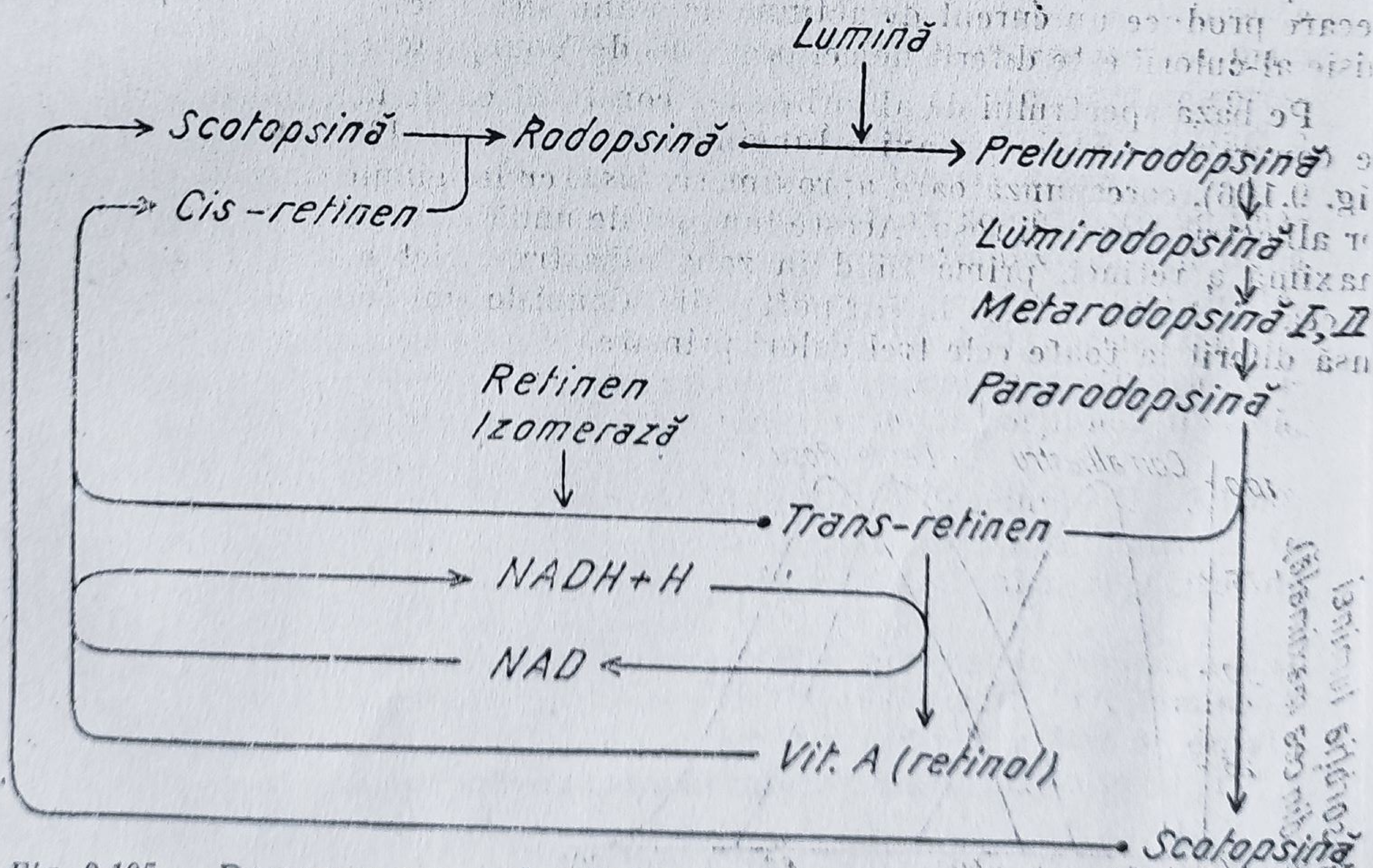


Fig. 9.105 — Descompunerea rodopsinei în transretinen și scotopsină (fotopsină) sub influența luminii.

Lipsa vitaminei A afectează viziunea crepusculară (scotopică) producînd nictalopie („orbul găinilor"), deoarece afectează capacitatea de sinteză de rodopsină. Avitaminoza A afectează și perceperea prin conuri a culorilor. Orbirea crepusculară are loc prin deprivarea îndelungată de vit. A, deoarece organismul are un important depozit hepatic. Poate fi rapid tratată prin injecție de vit. A cu efect chiar și după jumătate de oră. Avitaminoza PP produce de asemenea modificări de adaptare, în legătură cu afectarea NAD-ului. Pentru un văz normal este necesară și vitamina B_1, care întreține integritatea structurilor nervoase, inclusiv ale retinei și a căilor nervoase optice.

Receptivitatea cromatică sau viziunea fotopică. Receptivitatea cromatică (fotopică) a retinei este realizată de conuri. Conurile sînt excitate prin mecanisme chimice asemănătoare cu ale bastonașelor. Retinenul este același, opsina fiind însă fotopsină în loc de scotopsină din bastonașe. Pigmentul fotosensibil din conuri este deci o combinație între fotopsină și cis-retinen. Acest pigment este de trei feluri, cu sensibilitate diferită pentru culorile roșu, verde și albastru.

Culorile albastru ($\lambda = 450 - 492$ nm), verde ($\lambda = 492 - 575$ nm) și roșu ($\lambda = 647 - 723$ nm) sînt denumite primare, pentru că din amestecul lor poate fi realizată orice altă culoare, inclusiv cea albă. Fiecare culoare din spectru are un corespondent, o culoare complementară, cu care dacă se combină se realizează culoarea albă. Pentru verde, culoarea complementară este cea roșie și invers. Acest fapt poate fi demonstrat și pe plan de senzație, culoarea complementară apărînd după înlăturarea celei stimulatoare.

O veche teorie, teoria tricoloră sau tricromatică a lui Young-Helmholtz, astăzi acceptată ca teoria de bază însă corectată și completată, susține că există trei tipuri ce conuri, cîte unul pentru fiecare din cele trei culori primare și că fiecare produce un curent de acțiune de o anumită frecvență. Codul de transmisie al culorii este diferit de cel presupus de Young-Helmholtz.

Pe baza spectrului de absorbție s-a constatat că de fapt există trei tipuri de conuri care absorb maxim lungimile de undă de 430, 535 și 575 nm (fig. 9.106), corespunzătoare, aproximativ însă, cu lungimile de undă ale culorilor albastru, verde și roșu. Aceste lungimi de undă concordă cu receptivitatea maximă a retinei, prima fiind în zona albastru-violet a spectrului, a doua în cea verde, iar a treia în cea portocalie. Conurile sînt sensibile, într-un grad însă diferit la toate cele trei culori primare.

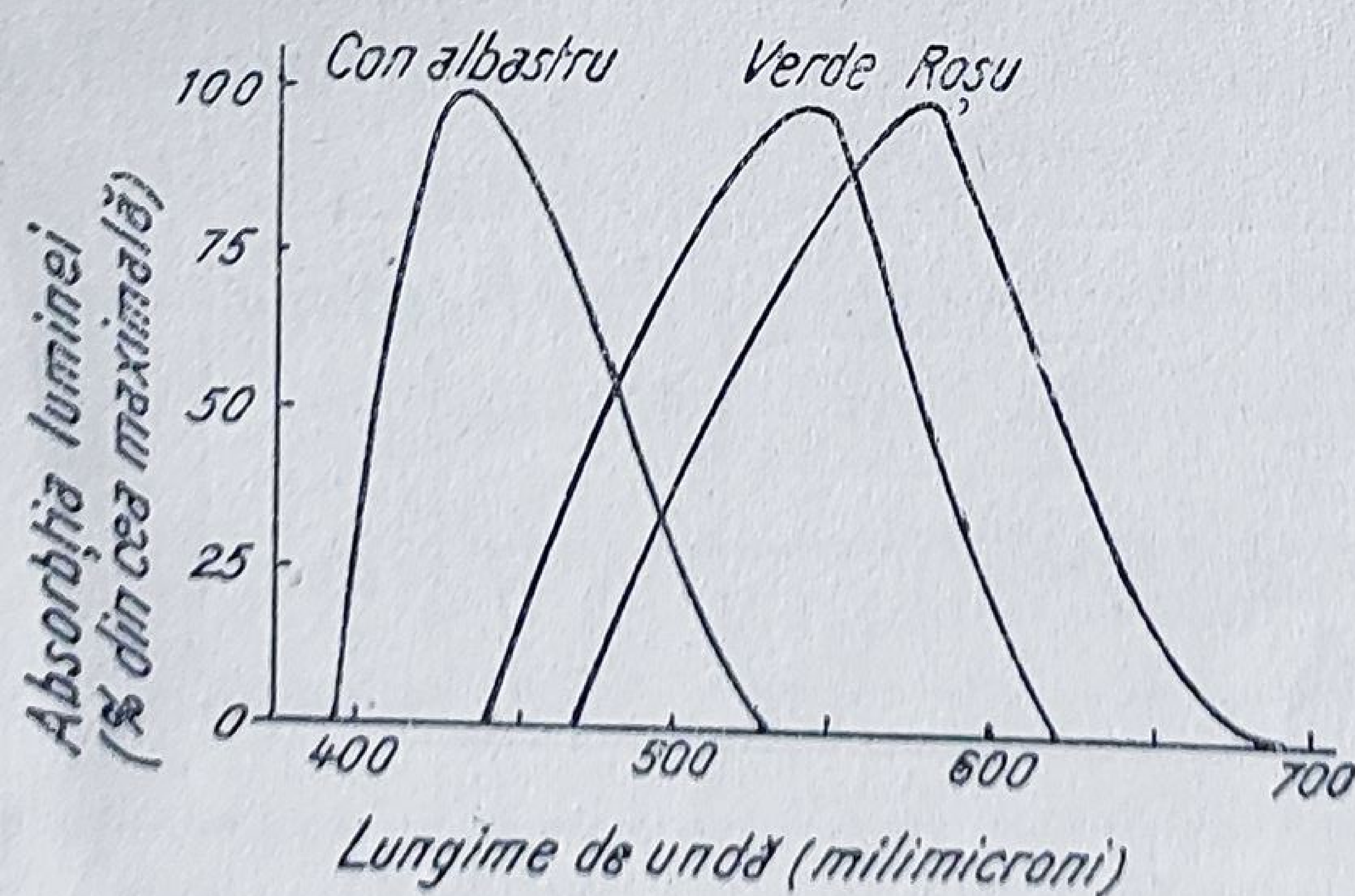


Fig. 9.106 — Spectru de absorbție.

Zona de sensibilitate cromatică a ochiului este în general între lungimile de undă cuprinse între 397 și 723 nm. Perceperea culorilor este o funcție exclusiv a conurilor. Fotoreceptorii lor sînt formați din tipuri diferite de pigmenți sensibili la albastru, verde și roșu. Existența celor pentru verde și roșu a putut fi demonstrată și *in vitro*, a celor pentru albastru fiind încă doar presupusă. Deci specificitatea recepției pentru culorile primare este datorită prezenței unor pigmenți cu fotosensibilitate diferită. Ei se află în conuri separate sau poate sînt amestecați în același con. Identificarea culorii este parțial efectuată de retină, parțial de SNC. Analiza cromatică se continuă în corpul geniculat lateral (CGL), unde există neuroni ce răspund maximal la cîte un stimul monocromatic din cele trei culori primare, dar și neuroni care răspund la lungimi de undă diferită. Amestecul egal de albastru, verde și roșu este perceput ca alb. Albul rezultă și din amestecul tuturor culorilor din spectru, cum a demonstrat încă Newton.

Anomalii de percepere a culorii. Există diferite deficiențe de percepere a culorii, care merg pînă la orbirea cromatică, în sensul că imaginea este percepută doar în alb-negru-cenușiu. Anomaliile de percepție se clasifică pe baza incapacității de a percepe cele trei culori principale, anomalie semnificînd o slăbire, iar anopie o orbire cromatică. Culorile la care se referă aceste particularități sînt desemnate prin prefixul prot- (roșu), deuter- (verde) și trit- (albastru). Pot fi afectate una sau toate cele trei receptivități cromatice. Daltonismul este incapacitatea de a percepe culoarea roșie (protanopsie) sau verde (deuteranopsie) sau ambele.

Adaptarea la întuneric și la lumină

Cum s-a arătat, viziunea scotopică este realizată de bastonașe, iar cea fotopică de conuri. Sensibilitatea bastonașelor la lumină slabă se datorește refacerii rapide a rodopsinei din scotopsină și retinen și convergenței lor mari în fibrele nervilor optici, care realizează astfel un cîmp receptor vast ce corespunde unei proiecții corticale reduse, calea finală comună transportînd o cantitate mare de stimuli, de unde rezultă și contururile mai șterse.

Prin trecerea de la lumină la întuneric, la început nu se pot percepe imagini. Adaptarea la întuneric are loc prin resinteza pigmentului vizual, în două faze : una rapidă dar neimportantă, care privește conurile și alta mai lentă, dar mai importantă, care se referă la bastonașe (fig. 9.107), specializate de fapt în distingerea obiectelor în semiobscuritate, în special în porțiunea periferică a retinei. Prima fază de adaptare, cea rapidă, are loc în porțiunea foveală, unde există exclusiv conuri.

Adaptarea la întuneric devine convenabilă în 10—20 de minute (fig. 9.108), dar se ameliorează în 10—18 ore. După un timp mai îndelungat petrecut în întuneric, în care rodopsina este descompusă în cantități mici, depozitul de vitamina A scade.

Adaptarea la întuneric este mai rapidă dacă expunerea la lumină a fost de durată mai scurtă, probabil pentru că a fost transformată în vitamina A o cantitate mai mică de retinen. Dacă expunerea prealabilă a fost de durată mai mare, adaptarea este mai îndelungată, deoarece transformarea vitaminei A în retinen decurge lent.

Adaptarea la lumină este mai rapidă decît la întuneric. Durează cîteva minute. După o expunere mai îndelungată la lumină, o mare cantitate de

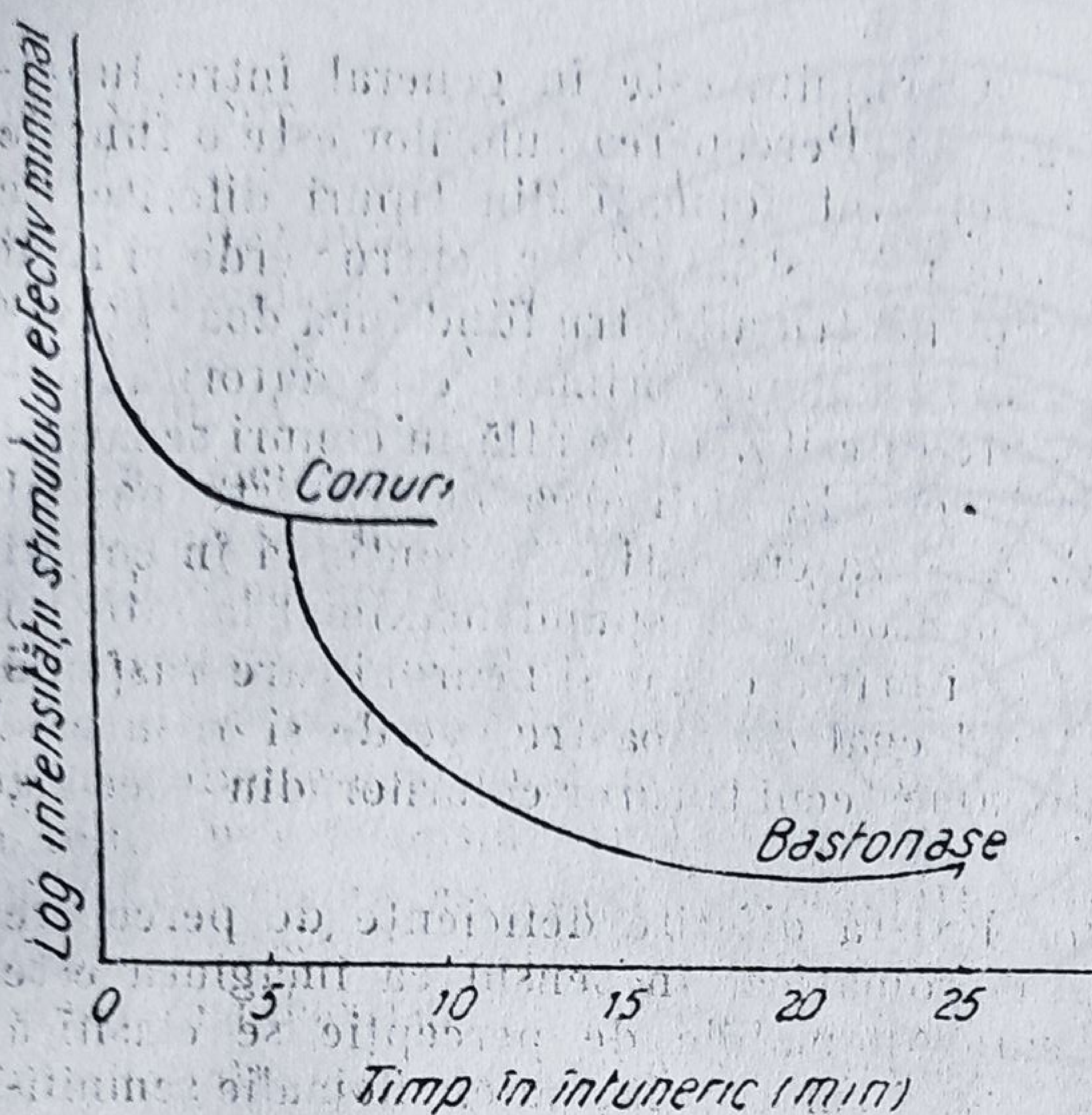


Fig. 9.107 — Adaptare la întuneric a conurilor și bastonașelor.

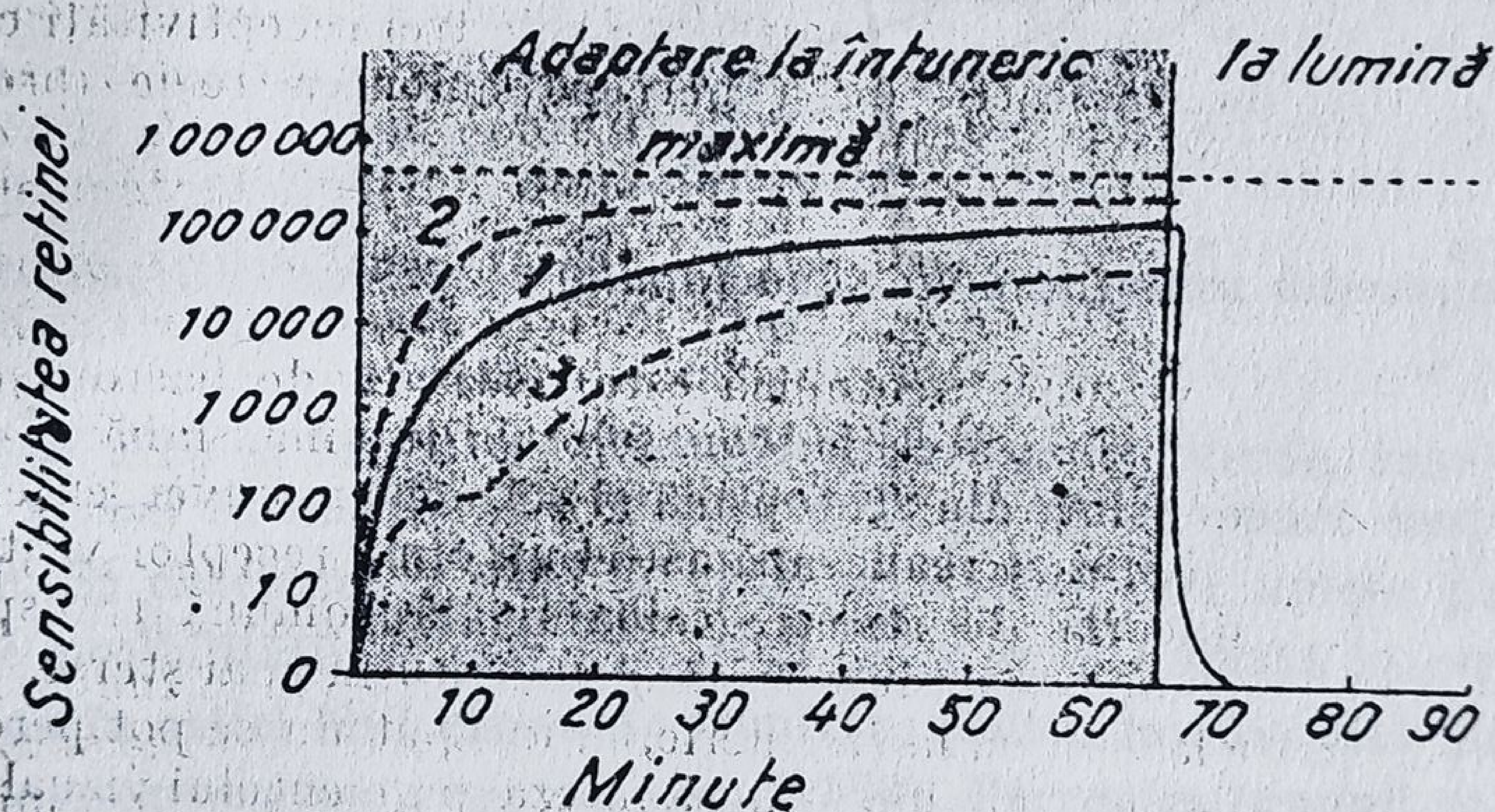


Fig. 9.108 — Adaptarea la întuneric.

pigment este transformată în retinen și opsină (scoto- și foto-). Crește și cantitatea de vitamină A. Din cauza scăderii cantității de pigment vizual prin expunere la lumină, sensibilitatea la lumină scade.

Cîmpul vizual al ochiului

Starea funcțională și integritatea diferitelor segmente ale cîmpului vizual pot fi analizate cu ajutorul perimetriei. Aceasta constă în măsurarea zonei de receptivitate a retinei cu ajutorul unor aparate (există mai multe tipuri) denumite perimetre. Determinarea perimetriei este subiectivă și se rezumă la sesizarea momentului cînd un obiect urmărit nu mai poate fi perceput dacă privirea este îndreptată spre un punct fix central. Sursele de lumină folosite

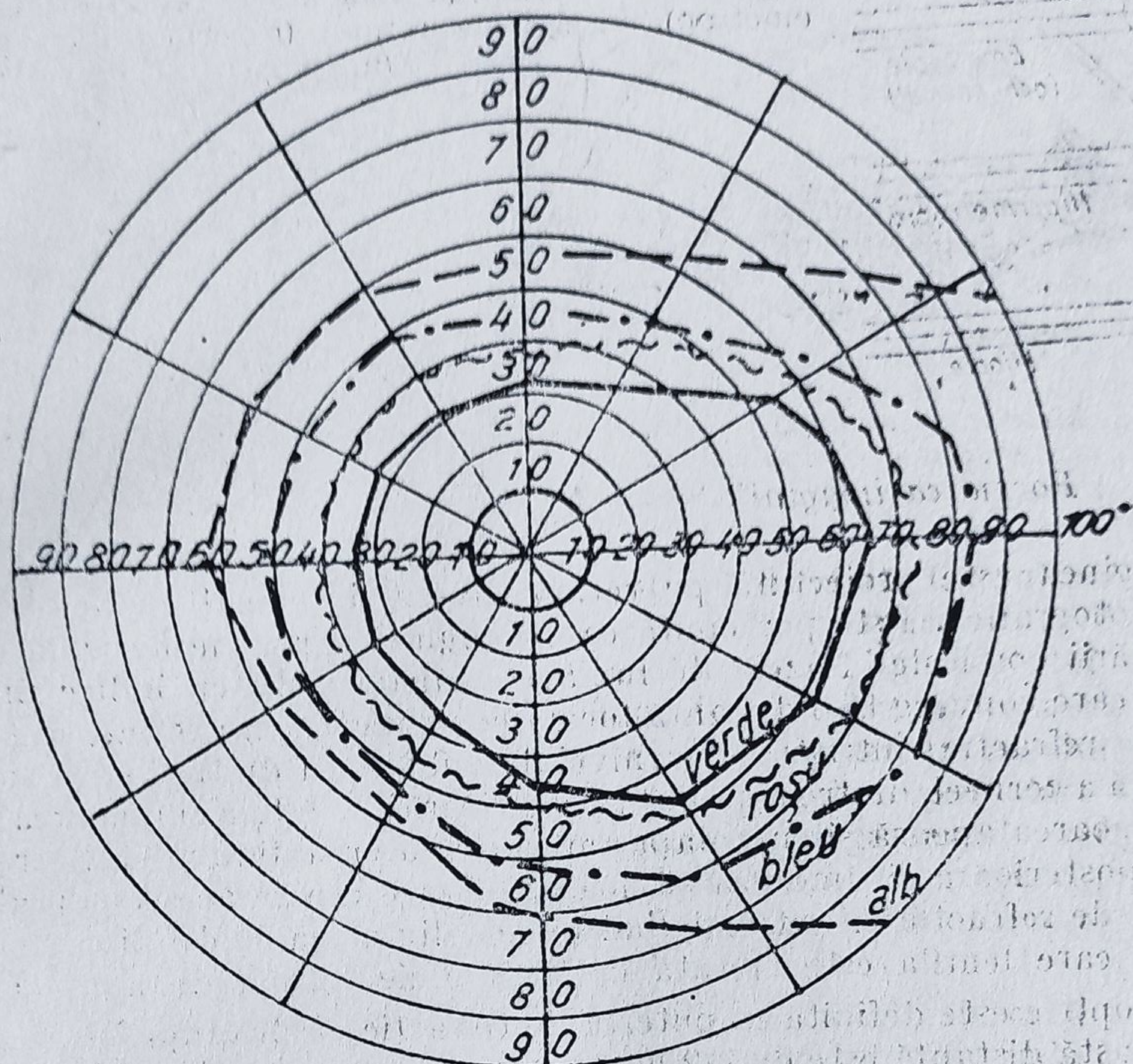


Fig. 9.109 — Izopterele pentru lumina albă şi pentru diferite culori.

sînt lumina albă şi lumini monocromatice (albastru, verde, roşu). Releveul cîmpului vizual se înscrie prin fixarea ochiului pe un punct central al unei hemisfere. Se desemnează pînă la urmă un contur care uneşte punctele extreme ale posibilităţii de percepţie cînd privirea este fixată în centrul emisferei. Se obţin astfel linii denumite izoptere, pentru lumina albă ca şi pentru luminile monocromatice amintite (fig. 9.109). Percepţia luminii albe acoperă o suprafaţă mai mare a retinei decît lumina albastră, verde sau roşie.

Inferior pe punctul de fixaţie a privirii, la 12—15° se poate uneori diferenţia pata oarbă (Mariotte), ce corespunde cu discul optic, care apare ca un skoton* (suprafaţă lipsită de capacitatea de percepţie în interiorul cîmpului vizual) ce este fiziologic. Asemenea scotoame pot apărea în urma unei afecţiuni a retinei, a căilor optice sau a zonelor centrale de percepţie, ca după hemoragii, dezlipiri de retină, degenerescenţă cu localizare centrală. Cînd survin leziuni la nivelul decusaţiei nervului optic apare hemianopsia, ce este o pierdere a capacităţii de recepţie a unei jumătăţi din cîmpul vizual al ochiului.

---

* skoton (gr. skotos = întuneric, obscuritate); scotometrie = determinarea cu ajutorul campimetriei (perimetriei) a zonelor din cîmpul vizual unde vederea este diminuată.

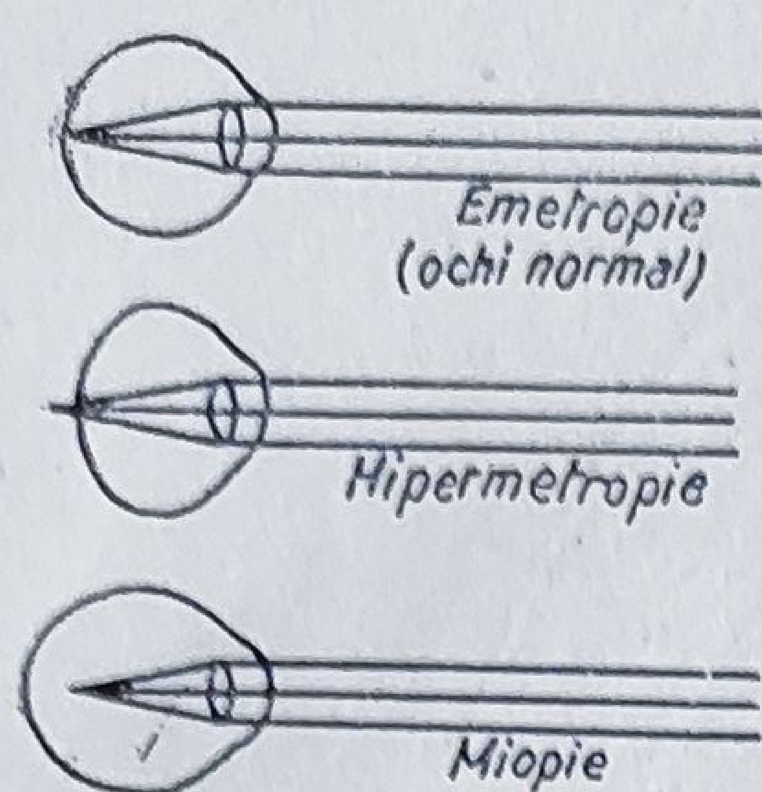


Fig. 9.110 — Formarea imaginii pe retină (ochi normal = emetrop), în spatele retinei (hipermetropie) și în față (miopie).

Formarea imaginii

Imaginea este proiectată pe retină invers, întocmai cu aceea dintr-o cameră fotografică. Este percepută ca o imagine în poziție normală datorită interpretării corticale. Razele de lumină străbat medii cu indice diferit de refracție care converg la o distanță focală corespunzătoare retinei (fig. 9.110). Zonele de refracție sînt situate la nivelul contactului dintre aer și suprafața anterioară a corneei, dintre suprafața posterioară a acesteia și umoarea apoasă, dintre umoarea apoasă și suprafața anterioară a cristalinului și dintre suprafața lui posterioară și umoarea sticloasă. Fiecare dintre aceste suprafețe are un indice de refracție diferit realizînd în cele din urmă 59 de dioptrii, sistem optic în care lentila este situată la 17 mm de retină, distanța ei focală.

O dioptrie este definită ca puterea de refracție cu distanță focală de 1 m. Dacă această distanță este de 1/2 m, puterea de refracție este egală cu 2 dioptrii, dacă este de 10 cm cu 10 dioptrii. Pentru lentilele biconcave, dioptriile au valori negative și exprimă punctul la care se întîlnesc razele divergente extrapolate de aceeași parte cu obiectul.

Puterea de refracție a ochiului se modifică astfel încît imaginea unui obiect aflat la diferite distanțe se formează pe retină. Pentru proiecția pe retină a unui obiect aflat la distanță, sistemul de refracție a ochiului este relaxat. Pentru ca imaginea unui obiect apropiat să se formeze pe retină, cristalinul trebuie să-și crească convexitatea.

Puterea de refracție a cristalinului poate să crească la nou-născut cu 17 dioptrii. Cu timpul însă, prin pierderea elasticității cristalinului, puterea de acomodare scade, între 45 și 50 de ani fiind de-abia de 2 dioptrii. Incapacitatea cristalinului de a se bomba produce presbiopie (presbiție), în care, datorită formării imaginii îndărătul retinei, contururile obiectelor apropiate sînt confuze. Imaginea obiectelor distanțate este însă clară. Tot astfel și în hipermetropie datorită afectării mediilor de refracție. În miopie imaginea se formează înaintea retinei, fie datorită unei curburi exagerate a cristalinului, fie unei alungiri antero-posterioare a ochiului.

Acomodarea la distanță

Localizarea pe retină a imaginii în funcție de distanța obiectului privit are loc prin modificări adecvate ale curburii cristalinului. Cristalinul este inserat într-o capsulă elastică ce are tendința de a-l menține, ca și elastici-

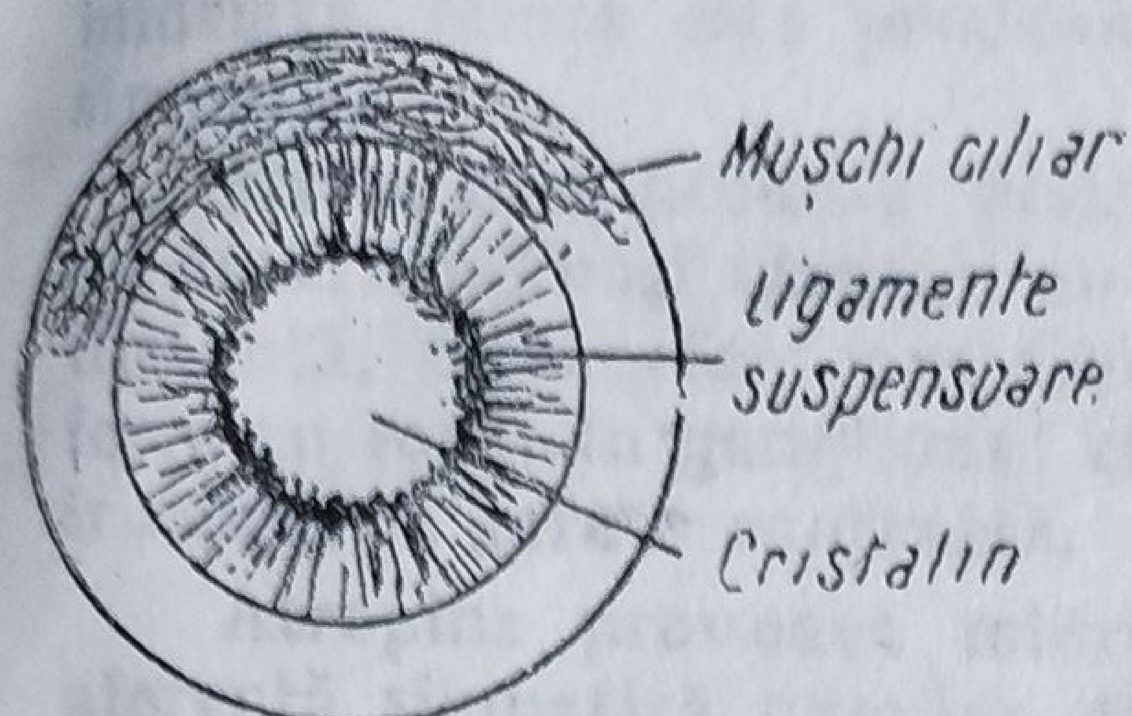


Fig. 9.111 — Mecanismul acomodării.

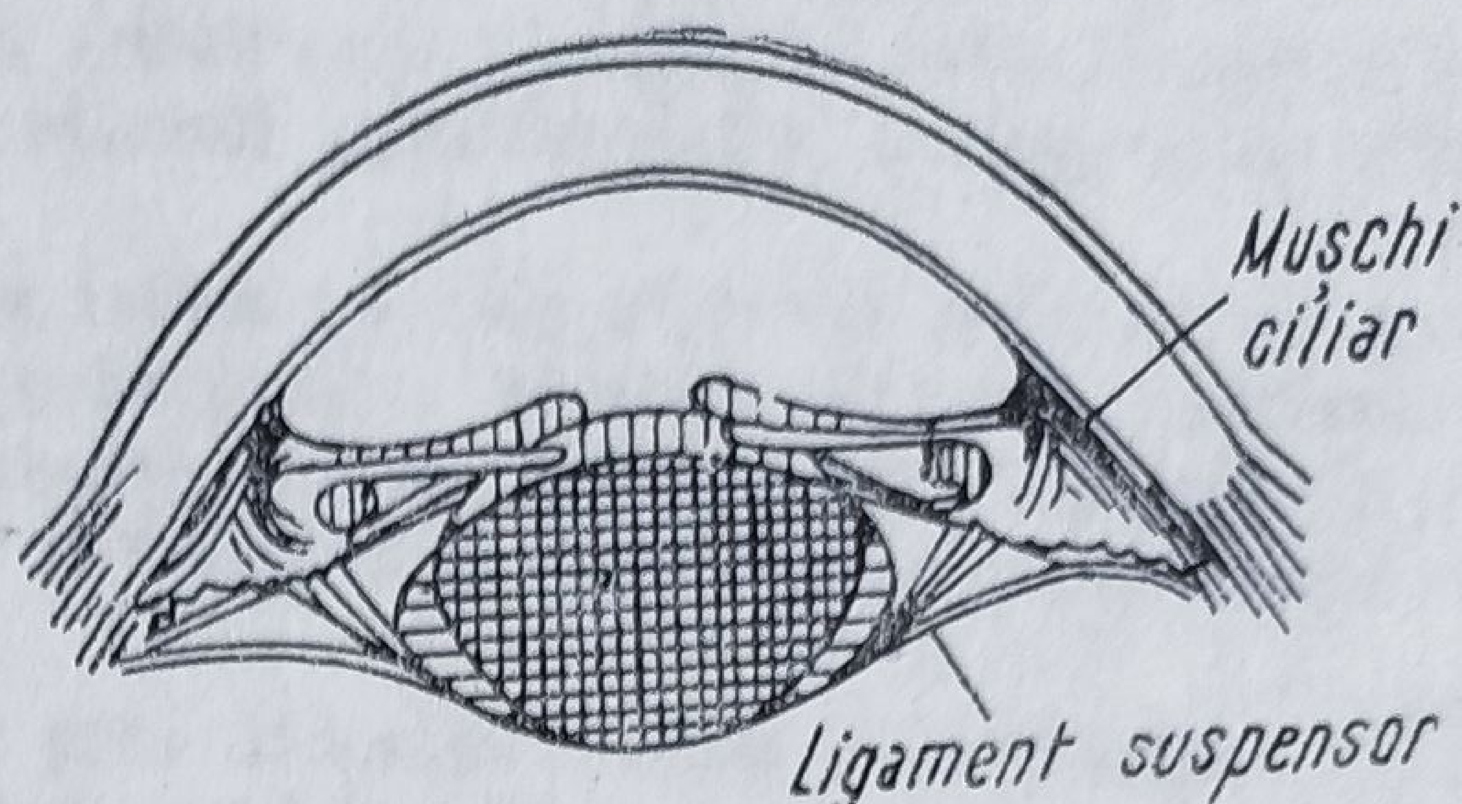


Fig. 9.112 — Acomodarea vizuală la un punct apropiat produce o bombare a cristalinului şi o deplasare corespunzătoare a irisului.

tatea lui proprie, sub formă bombată, apropiată de sferă. Cristalinul este însă înconjurat de ligamentul suspensor, care se află în tensiune şi îl turteşte. Cînd obiectul privit se apropie de ochi tensiunea ligamentului suspensor scade datorită contracţiei muşchiului ciliar format din fibre meridionale şi circulare (fig. 9.111). Fibrele meridionale sînt inserate la nivelul joncţiunii corneo-sclerale cu un capăt şi cu altul pe coroidă. Fibrele circulare realizează un sfincter. Contracţia muşchiului ciliar relaxează ligamentele suspensoare, consecinţa fiind o bombare a cristalinului datorită elasticităţii capsulei care îl înconjoară (fig. 9.112). În felul acesta imaginea unui obiect apropiat de ochi este focalizată pe retină.

Această focalizare este rezultatul unui reflex cu o cale aferentă prin nervii optici. Aceştia transmit impulsuri la corpii geniculaţi laterali, unde fac sinapsă cu un al doilea neuron care transmite impulsuri la scizura calcarină. De aici pornesc axoni care fac sinapsă cu neuroni din regiunea pretectală din mezencefal, care transmit impulsuri la nucleul Westphal-Edinger, nucleul visceral parasimpatic al nervului oculomotor comun (al III-lea nerv cranian). Fibrele axonale ale acestor primi neuroni parasimpatici fac sinapsă cu deutoneuronii periferici în ganglionul ciliar situat la cca 1 cm îndărătul ochiului. Aceasta inervează muşchiul ciliar. Pe această cale muşchiul ciliar se contractă şi focarul imaginii se fixează pe retină, bombarea cristalinului fiind cu atît mai mare cu cît obiectul privit este mai apropiat. Aceeaşi inervaţie parasimpatică o are şi irisul. Acomodarea la distanţă are loc foarte rapid, într-o secundă. Curbarea cristalinului este corelată şi în funcţie de culoare : cea roşie este focusată uşor posterior celei albastre. Focusarea este referată în fovee, ce este o depresiune faţă de restul retinei.

Această acomodare este sinergică cu convergenţa axei globilor oculari, ce are loc tot reflex, ceea ce determină perceperea imaginilor cu ambii ochi ca o singură imagine.

Acomodarea la lumină

În faţa cristalinului se află irisul, care, ca un diafragm al unui aparat fotografic, permite accesul unei cantităţi mai mari sau mai mici de lumină. El delimitează pupila, care poate varia între 1,5 şi 8 mm. Cînd lumina este mai puternică pupila se micşorează (mioză), cînd este slabă diametrul ei creşte (midriază).

Pupila este formată din fibre netede circulare şi longitudinale. Contracţia celor circulare produce mioză (contracţia pupilei); a celor longitudinale, midriază. Mioza este produsă de stimuli parasimpatici, midriaza, de stimuli simpatici.

Mioza este produsă printr-un reflex cu cale aferentă prin nervii optici, cu centrii nervoşi identici cu cei care produc şi acomodarea cristalinului la distanţă, calea efectoare fiind aceeaşi. Fibrele celui de-al doilea neuron periferic cu soma în ganglionul ciliar se termină însă în musculatura circulară a irisului, pe care o contractă.

Atropina provoacă midriază prin blocarea acţiunii acetilcolinei. Calea aferentă simpatică provine din segmentul T_1, fibra postganglionară pornind din ganglionul cervical superior. Provoacă midriază prin contracţia musculaturii radiale.

Afectarea căii efectoare simpatice produce sindromul Horner, constînd în mioză de partea lezată, ca rezultat al preponderenţei inervaţiei parasimpatice, din căderea pleoapei superioare, datorită paraliziei muşchiului palpebral superior, ca şi din vasodilataţia zonei inervate de simpaticul lezat.

Transmiterea excitaţiei vizuale

Impulsurile vizuale retiniene sînt transmise prin nervii optici, prin chiasma optică şi prin tracturile optice la corpii geniculaţi laterali şi prin traiectul geniculo-calcarin la cortexul vizual. Fiecare nerv optic aduce informaţii din jumătatea nazală şi temporală a cîmpului vizual retinian (fig. 9.113). La nivelul chiasmei optice fibrele nervoase se încrucişează, astfel încît tractul optic, care începe de aici, conţine în dreapta fibre din jumătatea nazală a retinei stîngi şi din jumătatea temporală a retinei drepte, iar cel stîng din jumătatea nazală a retinei drepte şi cea temporală a retinei stîngi. În felul acesta în fiecare ochi se proiectează o imagine completă. Al doilea neuron care transmite informaţii vizuale face sinapsă cu cel de al treilea în corpul geniculat lateral din metatalamus. Tot din tractul optic pornesc fibre colaterale spre nucleii pretectali, care fac sinapsă cu impulsuri ce realizează reflexul pupilar, reglînd cantitatea de lumină care cade pe retină. Fibrele celui de al treilea neuron, din corpul geniculat lateral, transmit prin tractul geniculo-calcarin impulsul la cortexul vizual primar (striat) (aria 17 Brodmann) ca şi la ariile de asociaţie (18 şi 19).

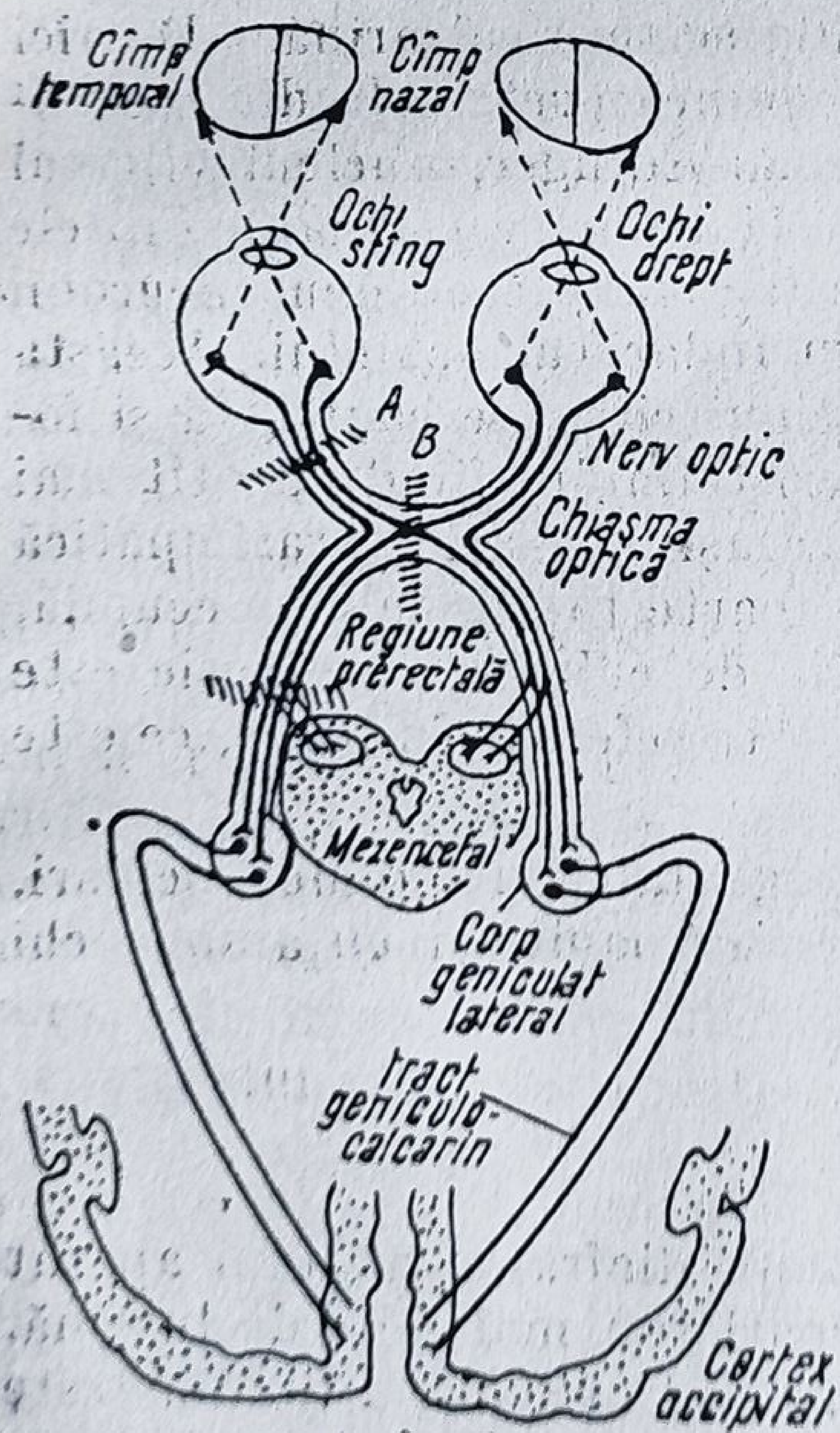
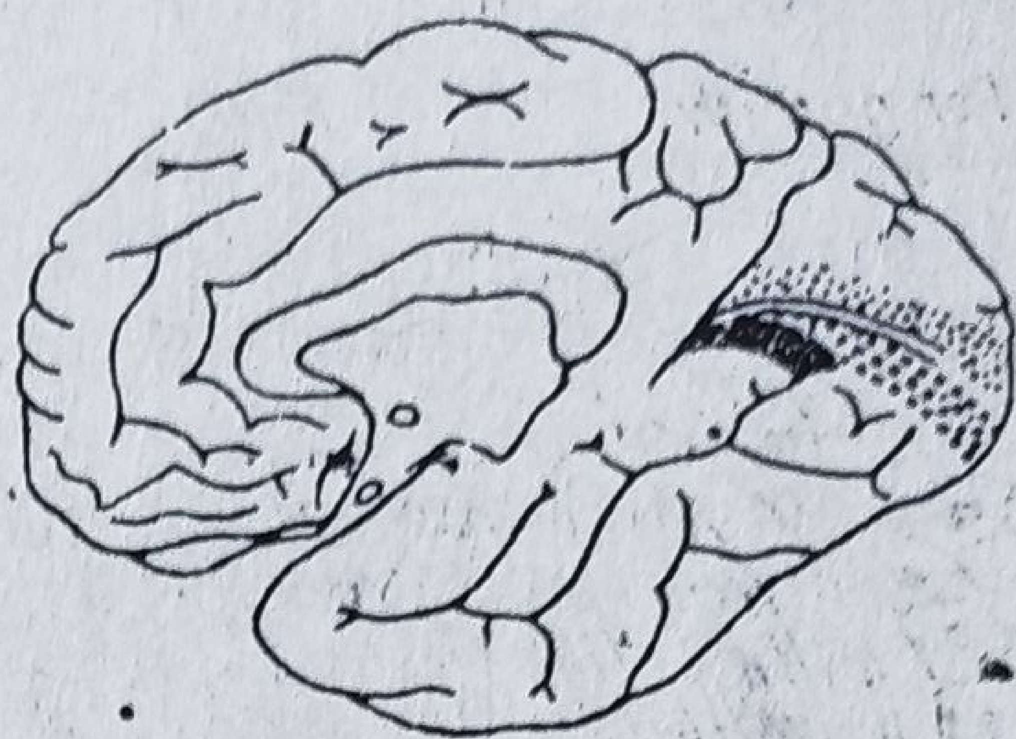


Fig. 9.113 — Căile senzoriale vizuale (Ganong).

În corpii geniculaţi laterali proiecţia impulsurilor retiniene este organizată în şase straturi, de la suprafaţă spre interior. Straturile 2, 3 şi 5 primesc impulsuri de la porţiunea temporală a retinei ipsilaterale

Fig. 9.114 — Proiecţiile corticale ale retinei pe scizura calcarină.



şi straturile 1, 4 şi 6 de la cea nazală contralaterală. Aceste straturi trimit prin tractul ganiculo-calcarin informaţii la cortexul vizual. Între neuronii diferitelor straturi există intercorelaţii complexe care contribuie la percepţia de contrast şi de mişcare. Diferite straturi sînt excitate de alb şi negru şi de stimuli cromatici. O celulă poate fi excitată de o anumită culoare şi inhibată de cea complementară, de exemplu, unele celule sînt excitate de culoarea verde şi inhibate de cea roşie sau invers.

O analiză mai complexă este realizată în cortexul vizual de ariile Brodmann 17, situată în jurul scizurii calcarine, şi 18 şi 19, arii de asociaţie (fig. 9.114). În prima zonă există o reprezentare somatotopică a imaginii retiniene. Impulsurilor din regiunea maculei le sînt rezervate o zonă mai largă, ceea ce conferă alături de convergenţa mai mică a conurilor o imagine de cea mai mare acuitate analitică. În cortex sînt detectate contururile obiectelor, dimensiunile şi orientarea lor. Este apreciată şi intensitatea luminii, adică luminozitatea.

Cortexul vizual primar analizează imaginea din punctul de vedere al conturului, fără contrast de lumină şi de mişcare.

GUSTUL

Gustul face parte, împreună cu mirosul, din simţul chimic general, produs de stimularea unor chemoreceptori, terminaţii senzoriale asupra cărora excitantul acţionează numai după ce a fost dizolvat într-un mediu lichid. Mediul lichid în care a fost dizolvat stimulul chimic al senzaţiei gustative este saliva. Substanţele introduse în cavitatea bucală complet uscată nu au gust.

La om, mai mulţi chemoreceptori gustativi, care au şi cea mai mare capacitate discriminativă, sînt distribuiţi pe mucoasa suprafeţei superioare şi marginile limbii şi, mai puţin, pe mucoasa palatului moale, a faringelui, epiglotei şi a cartilajului aritenoid.

Mugurii gustativi. Receptorii gustativi sînt cuprinşi în mugurii gustativi. Distribuţia lor variază în funcţie de vîrstă, la copii sensibilitatea cea mai mare fiind deţinută, datorită densităţii maximale, de porţiunea anterioară a mucoasei linguale, iar la adulţi de porţiunea anterioară şi posterioară, fiind rari în vîrful limbii şi absenţi în treimea mijlocie.

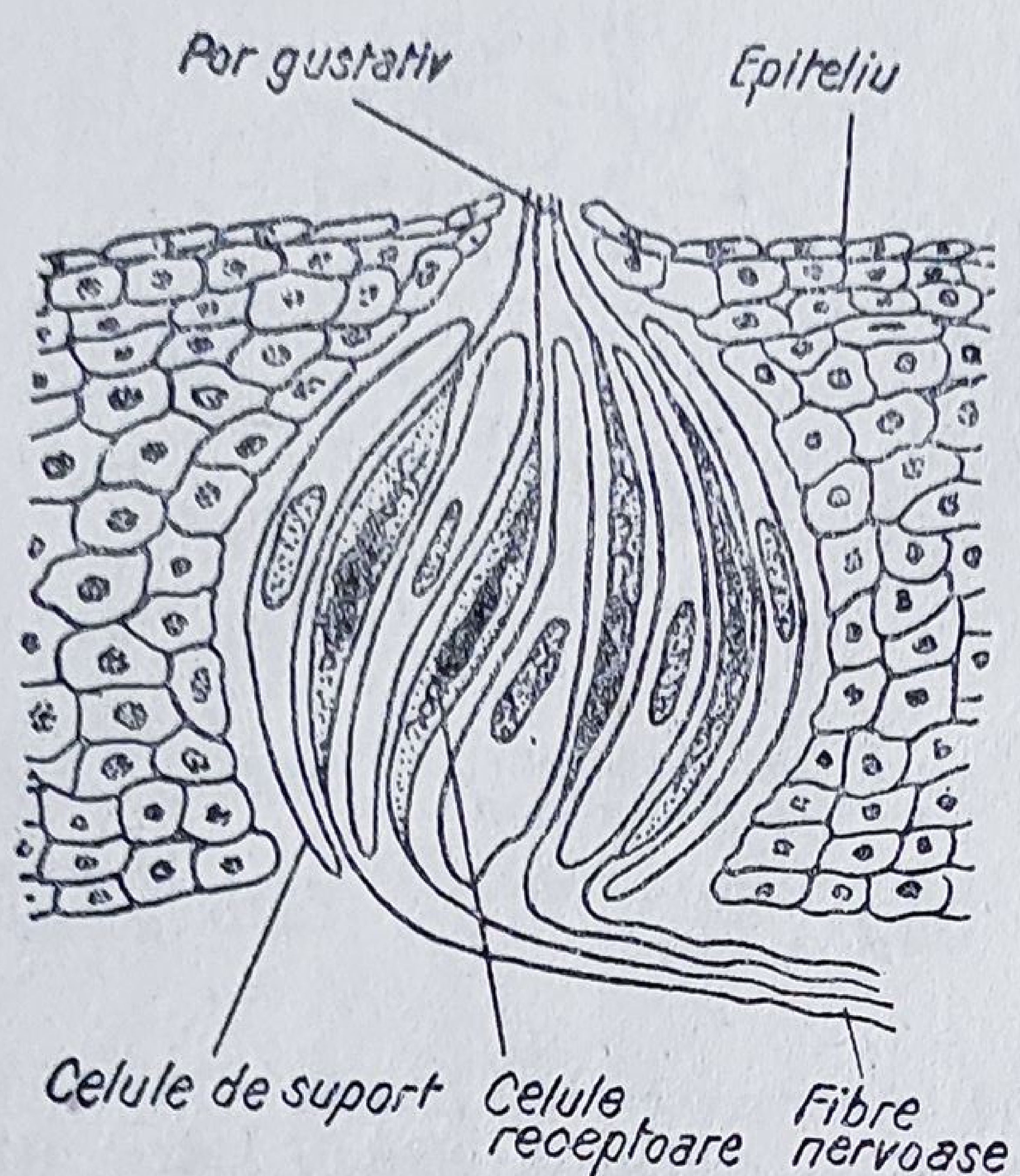


Fig. 9.115 — Mugurele gustativ (după Ganong).

Mugurii gustativi (fig. 9.115) de formă rotundă-alungită (1/30 mm lățime, 1/16 mm lungime) conțin celule de suport și celule senzoriale (în total în jur de 40), care se termină cu cili (microvilozități) (2—3 μ înălțime, 0,1—0,2 μ lățime) în porii mugurilor gustativi. Cilii sînt de fapt receptori senzoriali cu vîrful în cavitatea bucală.

Celulele senzoriale ale mugurilor se regenerează continuu (au o viață de cca 10 zile). Cele adulte se deplasează spre centru de unde sînt eliminate. Mugurii gustativi se formează din epiteliul învecinat. Numărul mugurilor gustativi scade cu vîrsta. Suprafața membranei celulelor gustative se află în strînsă intimitate cu fibre nervoase care transmit impulsuri spre centrii nervoși. Secționarea lor produce degenerescența celulelor senzoriale, ceea ce dovedește că au și rol trofic. Acesta se exercită probabil printr-o substanță (factor) de natură proteică secretată de terminațiile nervoase. Fibrele senzoriale nervoase formează nervii gustativi.

Căile aferente și proiecția lor corticală. Acestea parcurg traiectul coardei timpanului pentru cele două treimi anterioare ale limbii, a glosofaringianului pentru treimea posterioară și fibre vagale pentru faringe și epiglotă (fig. 9.116).

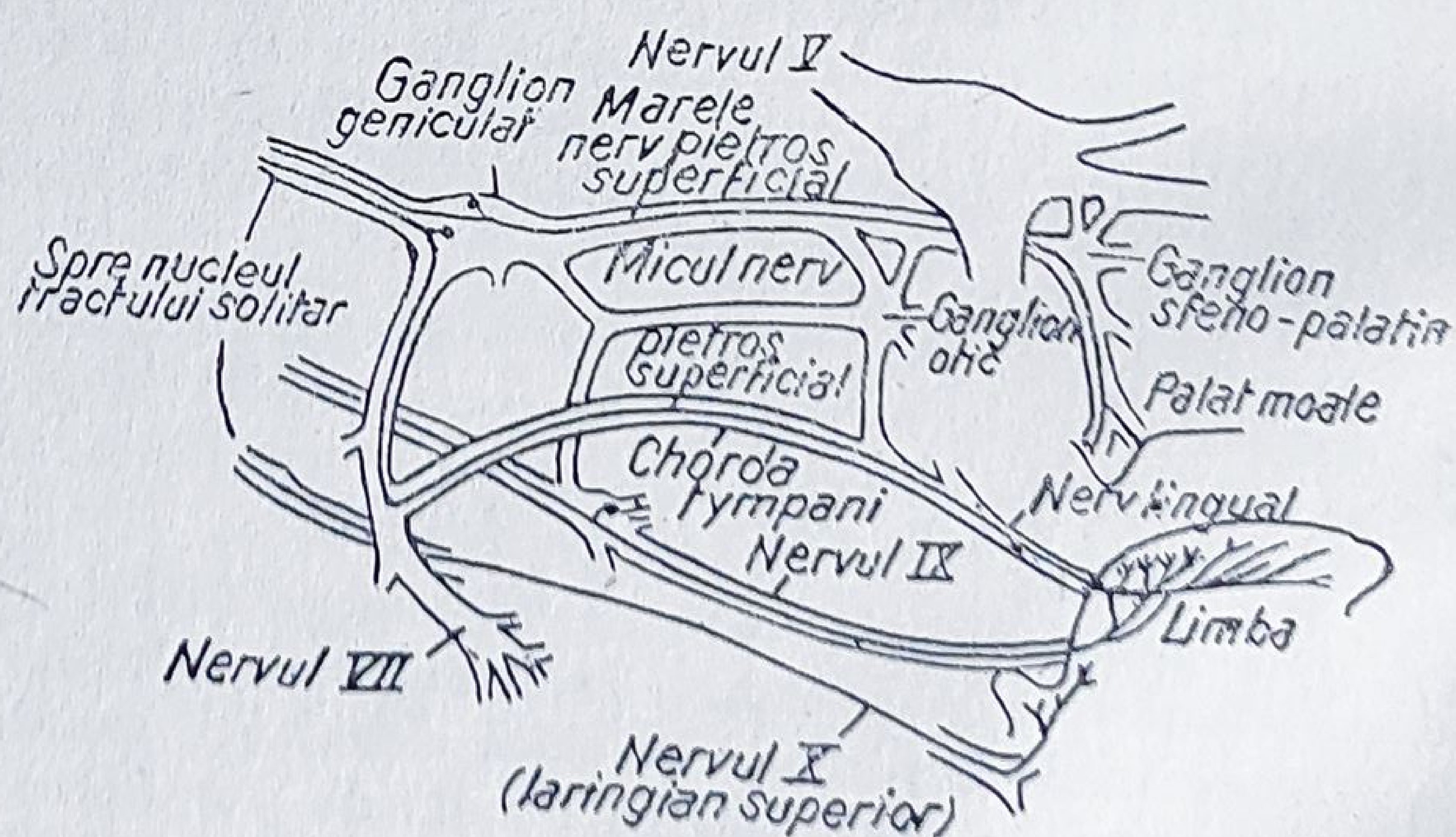


Fig. 9.116 — Căile aferente gustative.

Stimulii gustativi sînt transmişi la nucleul tractului solitar din bulb, staţie releu şi apoi la nucleul postero-medial (arcuat) din talamus, a doua staţie de releu unde se află corpul celui de al treilea neuron, care proiectează axonii în cortex, la piciorul circumvoluţiei parietale postcentrale.

Papilele gustative. Mugurii gustativi sînt incluşi în numeroase ridicături ale mucoasei linguale care formează papilele fungiforme, rotunde, distribuite în special pe vîrful şi marginea limbii, circumvalate în număr mic (6—12), formînd în regiunea posterioară a limbii un „V" cu deschidere înainte, şi foliate în număr mai mic, situate pe pliurile marginilor laterale ale limbii. Există alte forme de papile precum şi muguri gustativi în mucoasa palatului, a pilierilor şi a nasofaringelui.

În aceste papile sînt distribuite inegal terminaţii receptoare specializate pentru perceperea a patru tipuri de stimuli gustativi primari : dulce, sărat, acru (acid) şi amar (fig. 9.117). Se mai presupune existenţa a două categorii de receptori pentru senzaţiile puţin definite de gust alcalin şi metalic.

Unele papile fungiforme sînt concomitent sensibile la dulce şi sărat, altele la acid şi dulce sau la amar şi acid, datorită prezenţei concomitente a receptorilor astfel grupaţi. Există şi papile fungiforme care răspund la toţi cei patru stimuli, datorită prezenţei receptorilor gustativi corespunzători.

Papilele circumvalate conţin receptori pentru amar şi dulce.

Gustul poate fi stimulat şi prin prezenţa unor substanţe în sînge, fapt folosit la determinarea vitezei de circulaţie sanguină.

Există sute de feluri de gusturi ce rezultă din combinarea celor patru senzaţii primare. Gama variată de senzaţii este lărgită şi de adăugarea unor senzaţii generale, ca durerea uşoară produsă de piper, şi a stimulilor olfactivi. Participarea stimulilor olfactivi rezultă din faptul că guturaiul diminuă selectivitatea gustului. O extrapolare asemănătoare se manifestă şi din partea gustului spre miros. Această interferenţă este evidentă la ingerarea alimentelor, care sînt apreciate printr-o senzaţie unică, rezultată din stimularea gustului şi a mirosului.

Distribuţia receptorilor gustativi. Receptorii gustativi sînt inegal distribuiţi pe suprafaţa mucoasei bucale. Cei pentru gustul dulce sînt localizaţi

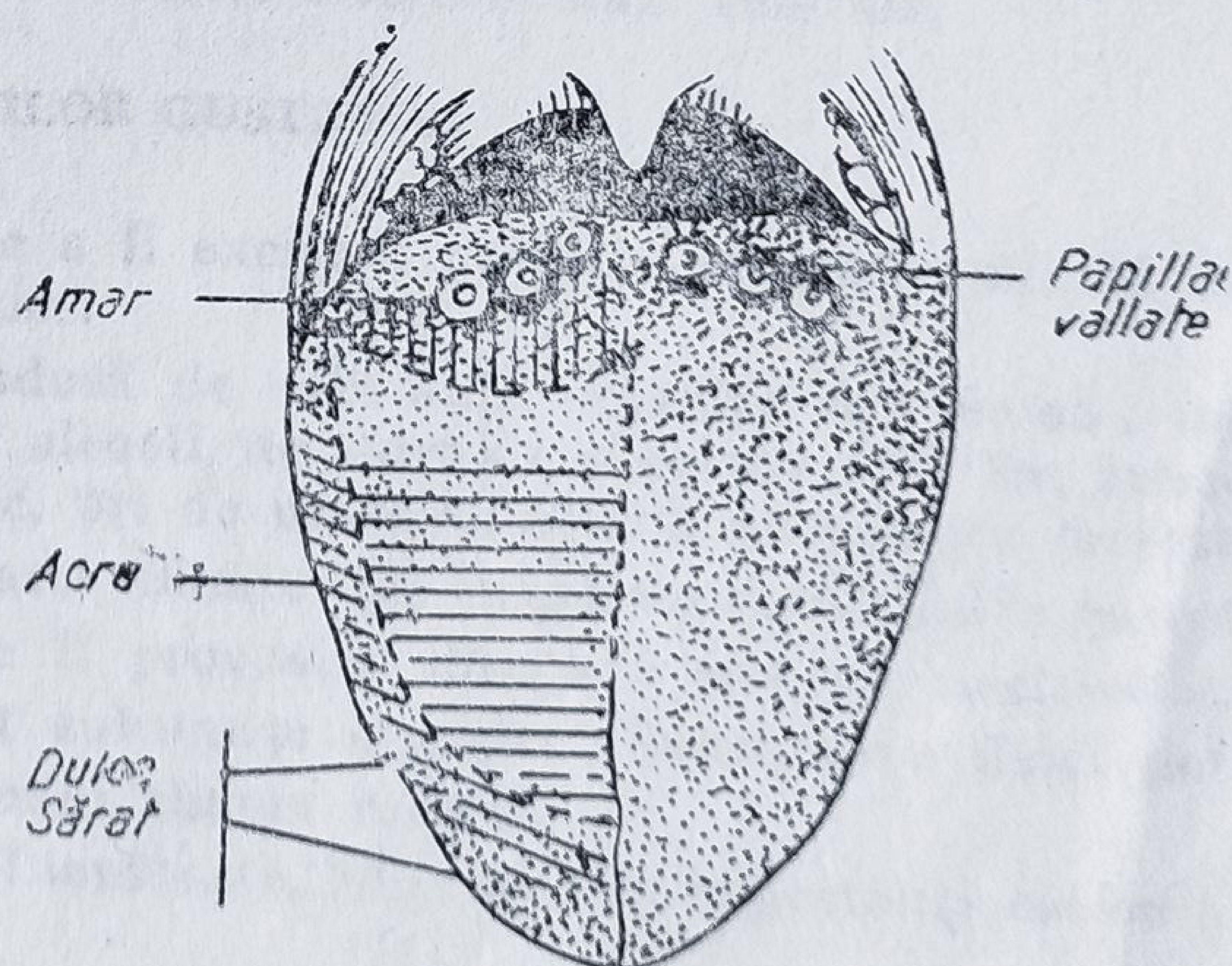


Fig. 9.117 — Distribuţia cîmpurilor receptoare pentru cele patru tipuri de stimuli gustativi.

pe suprafaţa anterioară şi pe vîrful limbii, cei pentru sărat sînt situaţi în vîrful limbii şi pe marginea ei, pentru acru pe marginea limbii şi pentru amar la bază, în zona papilelor circumvalate şi, mai puţin, pe mucoasa epiglotei. În general receptorii pot percepe toate cele patru gusturi fundamentale.

Adaptabilitatea. Receptorii gustativi prezintă o mare adaptabilitate. Senzaţia provocată prin stimularea unui receptor dispare chiar dacă stimulul persistă. Pentru ca gustul unei mîncări să persiste, condiţie importantă pentru procesul digestiv, aceasta este plimbată prin gură, stimulîndu-se astfel succesiv corpusculii gustativi noi.

TRANSFORMAREA STIMULULUI GUSTATIV ÎN INFLUX NERVOS

Prin contacul excitantului gustativ, care este de natură chimică, cu microvilozităţile (cilii) celulelor gustative care se află la suprafaţa mucoasei bucale pe care acesta se fixează prin adsorbţie, celula gustativă se depolarizează, efect proporţional cu logaritmul concentraţiei substanţei excitatoare. Depolarizarea celulei gustative stimulează fibrele nervoase care se găsesc intim plasate pe suprafaţa ei. Apare astfel imediat un potenţial de acţiune ce şi dispare foarte rapid, în cca 2 sec, fiind urmat chiar de o hiperpolarizare. Dispariţia lui este o adaptare periferică. Există şi o adaptare centrală mai importantă. Impulsul neuronal este apoi transmis pînă la urmă la cortexul senzorial pe căile amintite.

Varietatea gustului. Aceeaşi substanţă este capabilă să stimuleze concomitent sau succesiv două tipuri de receptori. De exemplu, sulfatul de magneziu şi de sodiu produc o senzaţie amestecată de sărat-amar, prin stimularea atît a receptorilor pentru sărat, situaţi în porţiunea anterioară a limbii, cît şi pentru amar, din zona papilelor circumvalate. Ramnoza şi sulfidina parabrombenzoică (înrudită cu zaharina) au un gust dulce la vîrful limbii şi amar la bază.

Senzaţiile gustative nu sînt discriminate la nivelul corpusculilor gustativi, aşa cum rezultă din curenţii de acţiune nediferenţiaţi înregistraţi în timpul excitaţiei, ci calitatea lor este cîntărită de zona corticală de proiecţie, fapt întîlnit de altfel şi în cadrul unor receptori periferici de altă natură. Gama largă a senzaţiilor gustative poate fi explicată prin combinarea diferitor stimuli periferici, ca şi prin diferite interconexiuni centrale.

NATURA EXCITANŢILOR GUSTATIVI

Calitatea unei substanţe de a fi excitant gustativ este determinată de anumite proprietăţi fizico-chimice.

Senzaţia de *dulce* este produsă de substanţe organice ca : mono-, di- sau polizaharide, de glicerol sau alcooli, de aldehide şi cetone alifatice, zaharină sau cloroform, acid sulfuric, ori de unele substanţe anorganice (acetat de plumb, alcaline) dacă sînt foarte diluate. Nu există un raport între gustul dulce şi forma substaţelor care îl provoacă, disociate sau nu electrolitic. Majoritatea acestor stimuli sînt substanţe organice. Substanţele dulci pot deveni amare prin adăugarea unui simplu radical.

Substanţele *sărate* sînt săruri ionizante. Din sare sînt importanţi cationii.

Substanţele *acre* sînt substanţe acide, calitatea gustativă fiindu-le conferită de ionul de hidrogen. Concentraţia acestuia determină şi intensitatea senzaţiei pe care o produce. Faptul că unii acizi mai slabi produc o senzaţie mai puternică de acru se explică prin difuziunea şi pătrunderea lor mai uşoară spre microvilozităţile gustative. Astfel se explică, de exemplu, de ce soluţia de acid acetic, în concentraţie egală cu una de acid clorhidric — deşi ultima este disociată mai mult — provoacă o senzaţie mai puternică. Raportul dintre ionii de hidrogen şi natura senzaţiei a servit iniţial ca definire a unei substanţe acide. Stimulul acid foarte slab conferă un gust astringent.

Substanţele *amare* sînt alcaloizi (chinină, stricnină, cofeină, nicotină), glucozide sau substanţe ca acidul picric, sărurile de amoniu, magneziu sau calciu, substanţe organice cu lanţ lung, sărurile biliare. Gustul amar din decursul icterului este determinat de difuziunea lor din sînge la mugurii gustativi. Substanţele amare pot fi deci organice sau anorganice. Graniţa dintre substanţele dulci şi amare este uneori greu de delimitat. Astfel, unii derivaţi ai zahărului pot fi foarte amari. Chiar zaharina pentru unele persoane poate să fie amară. Unele substanţe sînt dulci dacă sînt aplicate pe vîrful limbii şi amare la baza ei. Substanţele foarte amare sînt repudiate, ceea ce ajută la evitarea unor toxice, ca alcaloizii vegetali. Fiecare mugur poate fi stimulat prin mai mulţi stimuli, existînd însă o receptivitate preferenţială.

Stimularea electrică a corpusculilor gustativi. Curentul electric este cel mai puternic stimul neadecvat al sezaţiei de gust, care poate fi evocată şi prin stimuli mecanici sau termici. Curentul continuu aplicat cu cei doi poli pe suprafaţa limbii produce la întrerupere un gust definit ca metalic. Senzaţia de gust produsă prin plasarea unui electrod pe limbă şi a celui de al doilea într-o zonă indiferentă diferă după direcţia curentului. Anodul plasat pe suprafaţa limbii produce o senzaţie cu caracter de gust acid, iar catodul de unul alcalin. În geneza acestui gust joacă un rol atît disociaţia electrică, orientarea într-un sens sau altul a ionilor de hidrogen sau OH^-, cît şi efectul direct al stimulării electrice, deoarece şi aplicarea unui curent alternativ de frecvenţă înaltă produce o senzaţie gustativă.

Praguri ale senzaţiei gustative. Pragul sensibilităţii gustative se determină prin concentraţia minimă de substanţă care produce senzaţie. După cum reiese din tabelul XXXIII, corpusculii gustativi pentru amar sînt cei mai sensibili, fiind stimulaţi de substanţele cele mai diluate.

Tabelul XXXIII

Pragul sensibilităţii la dulce, sărat, acru şi amar în funcţie de concentraţia substanţelor stimulatoare

Senzaţii	*Substanţe*	*Concentraţii*
dulce	—	1/200—1/300
sărat	—	1/400
acru	—	1/15 000
amar	chinină	1/2 000 000
	stricnină	1/2 500 000

Postsenzația gustativă. Senzația de gust poate să persiste și după înlăturarea excitantului. Acest fenomen este evident, de exemplu, pentru senzația de gust metalic produsă de întreruperea curentului. Postsenzația gustativă se explică mai bine prin „spălarea“ lentă a stimulului de la nivelul corpusculului gustativ.

Contrastul senzației gustative. Există o relație de întărire prin contrast între anumite gusturi. O astfel de relație există între acru și dulce, între sărat și dulce, sau între sărat și acid.

Semnificația biologică a gustului. Gustul este o senzație cu puternică tentă afectivă. Satisfacerea unui gust plăcut este una din motivațiile principale ale alimentației. Stimularea gustului pregătește întregul tract digestiv pentru digestie, prin conexiunile din bulb și protuberanță cu căile efectoare pentru salivație, secreție gastrică, pancreatică ș.a. Prin gust pot fi discriminate substanțele nocive, ce sînt respinse. Gustul creează o aversiune față de alimentele alterate. Există o preferință diversificată pentru gusturi, în funcție de experiența individuală acumulată ca reflex condiționat. Gusturile pot fi orientate și în funcție de starea de nutriție a organismului. Șobolanii adrenalectomizați aleg apa sărată pentru adăpare, suplinind sodiul care este deficitar. În diabetul zaharat sînt preferate alimentele dulci, glucidele fiind utilizate deficitar, aspect ce nu corespunde însă interesului biologic. La plenitudinea gustului contribuie și aferențe olfactive și invers, printr-o corelare centrală a celor doi stimuli chimici. Căile aferente ale gustului sînt conectate cu creierul emoțional limbo-hipotalamic.

OLFACȚIA

Olfacția sau simțul mirosului este, alături de gust, un simț chimic. Excitantul este reprezentat de substanțe dizolvate în lichidul seros și în țesutul lipidic de la nivelul mucoasei olfactive.

Rolul olfacției este deosebit de important și de variat. La animale servește pentru orientarea în spațiu, conservare sau împerechere. Unele animale sînt deosebit de sensibile la stimulii olfactivi.

La om, simțul olfacției este mai puternic decît al gustului, așa cum rezultă din cantitățile mult mai mici de stimuli care îl pot impresiona. Olfacția joacă și la om un rol multiplu. Are rol de apărare, sesizînd alterările alimentelor. Substanțele alimentare în putrefacție, prin mirosul respingător, sînt ocolite. Este un simț complementar cu gustul, contribuind la riposta vegetativă alimentară prin contact chiar de la distanță cu alimentele, prin stimularea mirosului prin reflexe condiționate, prin trecerea particulelor volatile prin coane în nas. Stimularea aparatului central al analizorului olfactiv determină o reacție generală de activare instinctuală, prin raportul rinencefalului cu sistemul limbic. Stimularea olfactivă provoacă o reacție afectivă pozitivă sau negativă. Intervine ca un mecanism stimulator sau de inhibiție în relațiile intersexuale.

RECEPTORII OLFACTIVI ȘI CĂILE AFERENTE

Receptorii olfactivi se află pe o porțiune redusă a epiteliului nazal denumită membrana olfactivă, situată în treimea postero-superioară a cavității nazale. Epiteliul olfactiv care formează această arie are particularități ce-l diferențiază net de cel din jur. Macroscopic se distinge prin culoarea galben-brună.

Suprafața membranei olfactive este de 2,5 cm^3 pentru fiecare nară. În această membrană se termină cilii celulelor olfactive. Acestea sînt celulele periferice bipolare specializate ca receptor olfactiv care transformă stimulii chimici în stimul nervos, printr-un proces încă imprecis clarificat. Celulele olfactive, în număr de cca 100 milioane, fac deja parte din sistemul nervos. Ele sînt înconjurate de celule de susținere, celulele subtentaculare. Celulele olfactive sînt stimulate direct de substanțele odorante. Prelungirile lor dendritice, lungi și groase, pătrund prin membrana olfactivă la suprafață, unde se termină printr-un buton din care se desprinde un număr de 6—8 cili, prelungiri protoplasmatice care proiectează în mucusul secretat de glandele Bowmann ce acoperă membrana olfactivă. Corpul celulei bipolare este situat spre porțiunea bazală a epiteliului olfactiv. Cilii reacționează cu substanțele odorante, dispersate în aer după milisecunde. Stimulii produc un potențial de receptor care inițiază potențialul de acțiune transmis prin căile aferente în cele din urmă la cortex, în special la cel limbic. Prezența potențialelor de acțiune poate fi evidențiată prin electroolfactogramă, care se obține prin plasarea unui electrod pe suprafața membranei olfactive, și altul pe un punct indiferent din corp. Prin stimularea olfactivă potențialul membranei olfactive devine negativ. El reprezintă suma depolarizărilor tuturor celulelor olfactive stimulate și probabil a celor subtentaculare. Intensitatea acestui curent este în relație logaritmică cu cea a stimulului.

Axonii celulari (aproximativ 26 000) străbat mucoasa și se grupează aproximativ 20 formînd nervii olfactivi (fila olfactoria), care, prin *lama ciuruită* a etmoidului, pătrund în cavitatea craniană. Aici fac sinapsă cu cele din bulbii olfactivi, care se grupează în formațiuni denumite glomeruli olfactivi. În fiecare glomerul se termină cca 25 000 axoni care fac sinapsă cu cca 25 de celule mitrale. Din celulele mitrale mari și din unele mici, din bulbii olfactivi pornesc central axoni ce alcătuiesc *tractul olfactiv*, care transmite prin striurile olfactive laterale impulsuri către *ariile olfactive* medială și laterală, care conțin mai multe structuri. Din aria olfactivă medială, situată superior și anterior de hipotalamus, fac parte trigonul olfactiv, aria paraolfactivă și nucleul striei terminale. Din cea laterală fac parte aria prepiriformă, porțiunea laterală a substanței perforate anterioare și o parte din nucleul amigdaloid. Din ambele aceste arii olfactive, mediană și laterală, pornesc tracturi olfactive secundare spre hipotalamus, septum, talamus, hipocamp, girusul subcalos și nucleii din trunchiul cerebral. Acestea asigură deci legătura impulsurilor olfactive cu creierul emoțional limbo-hipotalamic, prin care mirosul este însoțit de reacții vegetative, de excitații sexuale, de diferite emoții plăcute sau neplăcute în relație cu alimentele ș.a. Prin aceste zone își au ecoul „feromonii", stimuli olfactivi importanți în special la animale, dar și la om.

Tracturile olfactive secundare sînt îndreptate de asemenea spre amigdală, uncus, spre cortexul orbito-frontal latero-posterior și spre cortexul prefrontal. Distrugerea amigdalei înlătură capacitatea de a discrimina mirosul, ca

Adaptarea olfactivă

Prin adaptare senzorială se înțelege dispariția senzației în măsura în care excitantul persistă. Mirosul prezintă adaptarea cea mai puternică dintre toate simțurile, fenomen de foarte mare importanță. Unele profesii nu ar fi posibile fără acest proces. Prin adaptare, pragul excitabilității olfactive poate crește pînă la dispariția senzației, dacă stimularea persistă mai mult timp. Adaptarea este diferită la diferite mirosuri. De exemplu, mirosul cumarinei dispare după cca 2 minute, al uleiului de portocală după cca 3 minute.

Relația dintre proprietățile chimice și fizice și calitatea odorantă. Este greu de stabilit un raport între compoziția chimică sau proprietățile unei substanțe și capacitatea olfactivă. Raportul dintre aceste două aspecte este mai vag decît în cadrul stimulilor de altă natură, inclusiv gustativi. Există totuși unele observații de reținut. O condiție fizică primară o constituie volatilitatea și solubilitatea în apă și lipide. Unele raporturi dintre proprietățile odorante și cele fizice sau cele chimice sînt însă mai greu de explicat. Mirosul metilului, etilului, amilului, butilului este din ce în ce mai puternic pe măsura trecerii de la compuși inferiori spre cei superiori. Anumite substanțe grupate în tabelul Mendeleev au mirosuri asemănătoare, ca de exemplu clorul, bromul și iodul. S-a mai constatat că substanțele mirositoare prezintă un grad mare de absorbție în razele infraroșii, fără ca acest fenomen să poată fi explicat.

Olfactometria

Determinarea obiectivă satisfăcătoare a intensității unui miros este o problemă nerezolvată. Au fost propuse diferite teste, nici unul însă satisfăcător.

Zvaardemaker a propus ca unitate de măsură *olfacția*, care se determină cu olfactometrul, un instrument alcătuit din două tuburi concentrice glisante, unul interior, introdus cu extremitatea liberă într-o nară, și altul extern, prin care se introduce aer.

În măsura în care tuburile se suprapun mai puțin, o suprafață mai mare de aer este adusă în contact cu suprafața internă a tubului exterior, pe care se află substanța mirositoare.

Cu cît sensibilitatea este mai mare, cu atît pentru perceperea mirosului tuburile sînt dislocate mai puțin, cifra care se citește pe tuburi indicînd valoarea olfacției.

Elsberg și Levy au realizat metoda insuflației, prin care este măsurabilă cantitatea de aer introdusă într-o nară. Pragul percepției este diferit prin cantitatea minimă de aer care poate conține substanțe ce produc un miros perceptibil.

Discriminarea calitativă a mirosurilor

Mirosul nu poate fi descompus în senzații elementare, a căror combinare să poată explica variabilitatea lui, ca în cazul vederii, auzului sau al gustului. Gama senzațiilor olfactive prezintă, pe de altă parte, o variabilitate mult mai mare, cu nuanțe greu de definit.

şi gustul, în dauna unei alegeri adecvate a hranei. Afectarea unor asemenea arii şterge reflexele condiţionate alimentare. Porţiunile corticale ale acestor aferenţe sînt considerate a fi cortexul olfactiv primar.

Spre deosebire de ceilalţi exteroceptori, cei olfactivi ajung prin neuronul primar în legătură directă, fără celule intermediare, cu mediul înconjurător. Nervii olfactivi constituie astfel o cale de acces a unor virusuri (al poliomielitei sau gripal). Pe această cale se pot efectua şi vaccinări.

Stimulul olfactiv

Excitantul olfactiv este reprezentat de particulele fine, de dimensiuni moleculare, ale substanţelor mirositoare dispersate în aer. Substanţe ca terebentina, gazolina, diferite esenţe au un miros puternic pentru că se volatilizează uşor. Aceste particule sînt antrenate prin respiraţie în contact cu epiteliul olfactiv. Contactul lor cu epiteliul olfactiv este mai intens în inspiraţie, fapt încadrat de altfel în simţul de orientare prin „adulmecare". În anumite circumstanţe şi aerul expirat aduce un important aport informativ, ca, de exemplu, în decursul alimentaţiei, cînd substanţele din alimentele volatile pătrund prin coane din cavitatea bucală în cea nazală, ajungînd astfel la epiteliul olfactiv. Mirosul complementează astfel cu gustul alimentelor.

Contactul aerului respirat cu mucoasa olfactivă nu este direct. Nişa olfactivă rămîne în afara drumului parcurs de aer prin respiraţie. El este însă antrenat în această zonă prin vîrtejuri de aer produse mecanic, de curenţi, prin convecţie, sau prin difuziune. Vîrtejurile mecanice sau de convecţie constituie mijlocul cel mai important de transport al particulelor olfactogene, difuziunea fiind un fenomen mai lent. Mirosul nu este perceput, de exemplu, în decursul apneei, şi este ajustat de mişcările de adulmecare, prin care vîrtejurile sînt intensificate.

Particulele mirositoare antrenate de aer sînt dizolvate în lichidul seros din jurul veziculelor olfactive, secretat de glandele Bowmann, şi apoi în cili. În compoziţia cililor olfactivi există o proporţie importantă de lipoide, ceea ce corespunde cu proprietăţile odorante mai pregnante pe care le au substanţele solubile în apă, dar şi în grăsimi. Aceste două solubilităţi sînt complementare în calităţile olfactive ale diferitelor substanţe. Astfel, de exemplu, alcoolul butiric, citratul, eterul şi clorbenzenul, foarte solubile şi în grăsimi şi în apă, sînt mai mirositoare decît alcoolul metilic şi etilic, solubil în apă, dar mai puţin în grăsimi.

Calităţile olfactive ale diferitelor substanţe depind deci de volatilitatea şi de solubilitatea lor în apă şi lipide care intră în compoziţia celor două medii pe care trebuie să le străbată : secreţia seroasă a glandelor Bowmann şi membrana cililor olfactivi.

Pragul sensibilităţii olfactive este mult mai scăzut decît cel al gustului. De exemplu, mirosul poate fi produs de o concentraţie de 1/23 000 000 000 mg/ml] metilmercaptan (substanţă cu miros de usturoi). Avînd în vedere volumul de aer respirat, rezultă că mirosul este stimulat de o cantitate de 1/460 000 000 mg.

Stimulii olfactivi foarte puternici sînt mercaptanul, acidul butiric, iodoformul, cloroformul, uleiul de mentă sau moscul artificial.

şi gustul, în dauna unei alegeri adecvate a hranei. Afectarea unor asemenea arii şterge reflexele condiţionate alimentare. Porţiunile corticale ale acestor aferenţe sînt considerate a fi cortexul olfactiv primar.

Spre deosebire de ceilalţi exteroceptori, cei olfactivi ajung prin neuronul primar în legătură directă, fără celule intermediare, cu mediul înconjurător. Nervii olfactivi constituie astfel o cale de acces a unor virusuri (al poliomielitei sau gripal). Pe această cale se pot efectua şi vaccinări.

Stimulul olfactiv

Excitantul olfactiv este reprezentat de particulele fine, de dimensiuni moleculare, ale substanţelor mirositoare dispersate în aer. Substanţe ca terebentina, gazolina, diferite esenţe au un miros puternic pentru că se volatilizează uşor. Aceste particule sînt antrenate prin respiraţie în contact cu epiteliul olfactiv. Contactul lor cu epiteliul olfactiv este mai intens în inspiraţie, fapt încadrat de altfel în simţul de orientare prin „adulmecare". În anumite circumstanţe şi aerul expirat aduce un important aport informativ, ca, de exemplu, în decursul alimentaţiei, cînd substanţele din alimentele volatile pătrund prin coane din cavitatea bucală în cea nazală, ajungînd astfel la epiteliul olfactiv. Mirosul complementează astfel cu gustul alimentelor.

Contactul aerului respirat cu mucoasa olfactivă nu este direct. Nişa olfactivă rămîne în afara drumului parcurs de aer prin respiraţie. El este însă antrenat în această zonă prin vîrtejuri de aer produse mecanic, de curenţi, prin convecţie, sau prin difuziune. Vîrtejurile mecanice sau de convecţie constituie mijlocul cel mai important de transport al particulelor olfactogene, difuziunea fiind un fenomen mai lent. Mirosul nu este perceput, de exemplu, în decursul apneei, şi este ajustat de mişcările de adulmecare, prin care vîrtejurile sînt intensificate.

Particulele mirositoare antrenate de aer sînt dizolvate în lichidul seros din jurul veziculelor olfactive, secretat de glandele Bowmann, şi apoi în cili. În compoziţia cililor olfactivi există o proporţie importantă de lipoide, ceea ce corespunde cu proprietăţile odorante mai pregnante pe care le au substanţele solubile în apă, dar şi în grăsimi. Aceste două solubilităţi sînt complementare în calităţile olfactive ale diferitelor substanţe. Astfel, de exemplu, alcoolul butiric, citratul, eterul şi clorbenzenul, foarte solubile şi în grăsimi şi în apă, sînt mai mirositoare decît alcoolul metilic şi etilic, solubil în apă, dar mai puţin în grăsimi.

Calităţile olfactive ale diferitelor substanţe depind deci de volatilitatea şi de solubilitatea lor în apă şi lipide care intră în compoziţia celor două medii pe care trebuie să le străbată : secreţia seroasă a glandelor Bowmann şi membrana cililor olfactivi.

Pragul sensibilităţii olfactive este mult mai scăzut decît cel al gustului. De exemplu, mirosul poate fi produs de o concentraţie de 1/23 000 000 000 mg/ml] metilmercaptan (substanţă cu miros de usturoi). Avînd în vedere volumul de aer respirat, rezultă că mirosul este stimulat de o cantitate de 1/460 000 000 mg.

Stimulii olfactivi foarte puternici sînt mercaptanul, acidul butiric, iodoformul, cloroformul, uleiul de mentă sau moscul artificial.

Pentru miros nu există receptori specializaţi, ca pentru gust realizat pentru cele patru senzaţii primare, cu receptori corespunzători. De altfel, existenţa unor receptori preformaţi pentru fiecare din marea variabilitate a unei senzaţii olfactive este a priori de neconceput. Este semnificativă din acest punct de vedere capacitatea de recepţie olfactivă pentru noi substanţe sintetizate, cu miros distinct şi caracteristic. Prin înregistrarea experimentală a curenţilor de acţiune produşi de stimulii olfactivi s-a constatat o frecvenţă de descărcări succesive care depinde de intensitatea stimulului şi nu de calitatea sa. Deci, discriminarea olfactivă nu poate fi explicată nici pe această cale.

Şi în cazul mirosului, ca şi al gustului, vederii sau auzului, există o interacţiune între stimulii calitativ diferiţi. Iodoformul este, de exemplu, antagonist cu balsamul de Peru, mirosul lor fiind diminuat de o percepţie concomitentă. Neutralizarea, aşa cum rezultă prin perceperea concomitentă, prin aplicarea separată pe cele două nări a două mirosuri, poate fi, după caz, un fenomen chimic periferic sau fiziologic. Mirosurile puternice le camuflează pe cele slabe. Percepţia olfactivă poate fi denaturată, mirosul fiind exagerat (hiperosmie), ca, de exemplu, în isterie sau graviditate, diminuat sau pierdut (anosmie), prin afectarea centrală sau periferică a analizorului, sau pervertit, modificîndu-şi calitatea ca în bolile psihice.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

Ackermann U., Irizawa T. G., Milojevic S., Sonnenberg H. — Can. J. Physiol. Pharmacol., 1984, 62, 819
Apetrei E., Viciu E. — Mecanofonocardiografie
Bach J. F. — Les réactions imunitaires, în „Physiologie humaine", Meyer Ph. (red.), p. 835—852, Flammarion, Paris, 1983
Bayliss C., Blantz R. C. — News in Physiol. Sci., 1986, 1, 86
Berceanu Șt. — Sîngele, în „Ghid de date biologice normale și patologice", Edit. Medicală, București, 1962
Blair West J. R., Coghlan J. P., Denton D. A., Goding J. R., Munro J. A., Peterson R. E., Wintour M. — J. Clin. Invest., 1962, 41, 8, 1 606
Blessing W. W. — News Physiol. Sci., 1986, 1, 90
Bortoff A., Saxhs F. — Am. J. Physiol., 1970, 218, 2, 576
Buckalew V. M., Morris Jr. M., Campbell W. G., Rauch A. L. — Klin. Wochenschr., 1987, 65, suppl. XVIII, 133
Cannon W. B. — Am. J. Physiol., 1902, 6, 251
Cannon W. B. — Digestion and Health, Norton & Company Inc., New York, 1936
* * * Calcium Symposium, Can. J. Physiol. Pharmacol., 1982, 4
Căpîlnă S., Tănăsescu D., Truția E. — Biochimie medicală, Edit. Didactică și Pedagogică, București, 1977
Chessels J. M. — Blood, in „Pediatric Physiology", Godfrey S., Baum J. D. (red.), cap. 6, Blackwell Scientific Publication, Oxford, 1981
Code C. F. — New Engl. J. Med., 1977, 296, 25, 1 459
Cucuianu M. — Biochimia clinică a hemostazei. Edit. Dacia, Cluj-Napoca, 1983
Danielopolu D., Simici D., Dimitriu C. — J. Physiol. Pathol. Gén., 1924, 22, 595
Danielopolu D. — Le système nerveux de la vie végétative, Masson et Cie, Paris, 1944
Davenport H. W. — ABC de l'equilibre biochimique acide-bazique, Masson et Cie, Paris, 1971
Davenport H. W. — Physiology of the Digestive Tract, Year Book Medical Publishers Inc., Chicago, 1971
Davis I. O. — The Renin-Angiotensin System in the Control of Aldosterone Secretion, în „Angiotensina", Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 1974.
Denton D. A. — Physiol. Rev., 1965, 45, 2, 245
Denton D. A., Goding J. R., Wright R. D. — Br. Med. J., 1959, 26, 5 151, 522
Diamant N. E., Bortoff A. — Am. J. Physiol., 1969, 216, 2, 301
Euler U. S., Lishajko F. — Acta Physiol. Can., 1961, 54, 4, 348
Erspaner V. — Peptides of the Amphibian Skin Active on the Gut, în „Gastrointestinal Hormones", vol. II, p. 343, Raven Press New York, 1980
Farrel F., Neuman Taylor A. — Ann. Rev. Physiol., 1962, 24, 2 (G)
Feldman M., Richardson G. — Gastric Acid Secretion in Humans, în „Physiology of the Gastrointestinal Tract", Johnson R. L., 1981
Forte J. G., Forte T. M., Black J. A., Okamoto C., Wolosin J. M. — J. Clin. Gastroenterol., 1983, 5, suppl 1, 17

Păunescu Podeanu A. — Ghid de date biologice normale și patologice, Edit. Medicală, București, 1962
Pavel I., Cîmpeanu S. — Press Méd., 1957, 65, 39, 734
Pearse A. G. E. — Med. Biol., 1977, 55, 3, 115
Pitts R. F. — Physiologie du Rein et du milieu interieur, Masson et Cie, Paris, 1976
Popescu E. R. — Hematologie clinică, Edit. Medicală, București, 1966
Proctor D. F. — Handbook of Physiology, vol. I, p. 309—345, Ann. Phys. Soc., Washington, 1964
Radu M. V. — Sistemul internațional de unități în medicină, Edit. Medicală, București, 1986
Ratnoff O. D. — Some recent advances in the study of hemostasis, Circul Res., 1974, 35, 1
Samloff I. M. — Scand. J. Gastroenterol., 1980, 15, suppl. 63, 67
Schnerman N. J., Briggs J. P. — Klin. Wochenschr., 1987, 65, supll. VIII
Selye H. — The Stress of Life, Pergamon Press, Londra, 1956
Simionescu N. — Physiol. Rev., 1983, 63, 4
Skude G. — On Human Amylase Izoenzymes, Teza de doctorat, Malmö, 1977
Smith H. W. — Principles of Renal Physiology, University Press New York — Oxford, 1956
Solcia E., Capella C., Buffa R., Usellini D., Fiocca R., Sessa F. — Endocrine Cells of the Digestive System, în „Physiology of the Gastrointestinal Tract", Jonson L. R. (red.), p. 39—58, Raven Press, New York, 1980
Sonnenberg H. — Klin. Wochenschr., 1987, 65, supl. VIII
Spiegel A. M., Gierschik D., Levine M. A., Downo R. W. Jr. — New Engl. J. Med., 1985, 312, 1, 26
Spiess I., Vale M. — Science, 1981, 213, 1 394
Starling E. H., Evans L. — Principles of Physiology, Lea & Febiger, Philadelphia, 1962
Strbak V., Macho L. — Biol. Neonate, 1977, 32, 331
Szurszewski J. — Electrophysiological Basis for Gastrointestinal Motility, Johnson L. S. (red.), p. 1 435—1 466, 1981
Teodorescu Exarcu I., Badiu Gh. — Proprietățile fizico-chimice ale sîngelui, în „Fiziologia și fiziopatologia hemodinamicii", Teodorescu Exarcu I. (red.), Edit. Medicală, București, 1984
Unger R. H., Ketterer H., Dupré J., Eisentrant A. M. — Clin. Invest., 1967, 46, 4, 650
Vacca J. B., Henke W. J., Knight W .A. — Ann. Intern. Med., 1964, 61, 2, 242
Yalow R. A., Berson S.A. — Gastroenterology, 1971 60, 203
Yankopoulos N. A., Davis J., Kliman B., Peterson R. E. — J. Clin. Invest., 1959, 38, 8, 1 278
Walsh I. H. — Gastrointestinal Hormones and Peptides, în „Physiology of the Gastrointestinal Tract", Johnson L. S. (red.), Raven Press, New York, 1981
Weibel E. R. — Handbook of Physiology, vol. I, p. 285—307, Ed. Ann. Phys. Soc., Washington, 1964 (R)
Weiss Ch. — Blut, Kreislauf und Atmung, în „Physiologie des Menschen", Schmidt R. F., Thews G. (red.), Springer Verlag, Berlin, 1985
West J. B. — News. Physiol. Sci., 1986, 1, 23
Williams J. A., Goldfine I. D. — Diabetes, 1985, 34, 980
Wintrobe M., Lee Gr., Roggs D. R., Bithel Tc., Athens J. W., Forbster J. — Clinical Haematology, ed. a VII-a, Lea and Febiger, Philadelphia, 1974
Wurtman R. J., Michael A., Moskowitz M. A. — New Engl. J. Med., 1977, 296, 23, 1 329 și 1977, 296, 24, 1 383